

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI  
**Prof. Dr. Hamiyet PEKEL**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU OLAN  
OLGULARDA RETİNA SİNİR LİFİ KALINLIĞININ OPTİK  
KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mehmet ADAM**

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
**Doç. Dr. Mehmet OKKA**

KONYA 2010

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	i
KISALTMALAR .....	iii
TABLolar DİZİNİ .....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	v
1. GİRİŞ.....	1
<b><u>2. GENEL BİLGİLER.....</u></b>	<b><u>2</u></b>
2.1. Obstruktif uyku apne sendromu (OUAS).....	2
2.1.1. Tanım .....	2
2.1.2. Epidemiyoloji .....	2
2.1.3. Patofizyoloji .....	2
2.1.3.1. Genel faktörler.....	3
2.1.3.2. Anatomik faktörler .....	4
2.1.3.3. Mekanik faktörler .....	4
2.1.4. Tanı yöntemleri .....	5
2.1.4.1. Klinik belirtiler .....	5
2.1.4.2. Fizik muayene bulguları.....	6
2.1.4.3. Evreleme.....	6
2.1.5. OUAS'ın sonuçları.....	10
2.1.6. OUAS'da tedavi .....	10
2.1.6.1. Genel önlemler .....	10
2.1.6.2. Pozitif hava yolu basıncı tedavisi.....	11
2.2. Retina sinir lifi tabakası (RSLT) .....	13
2.2.1. Anatomi .....	13
2.2.2. RSLT analiz teknikleri .....	15
2.2.2.1. Fundus muayenesi ve fundus fotografisi.....	15
2.2.2.2. Optik sinir başı analizi.....	15
2.2.2.3. Sinir lifi analizörü (NFA).....	19
2.2.2.4. Optik koherens tomografi (OKT).....	21
2.2.2.4.1. OKT ile RSLT kalınlığının ölçülmesi.....	24
2.2.2.4.2. RSLT kalınlığının değerlendirildiği OKT çıktıları .....	25

2.2.2.4.3. OKT ölçümlerinin tekrarlanabilirliği .....	27
2.2.2.4.4. OKT'nin duyarlılık ve özgünlüğü .....	27
2.2.2.4.5. OKT'nin diğer kullanım alanları .....	27
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>28</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>31</b>
4.1. Olguların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı .....	31
4.2. Olguların göz muayene bulguları .....	31
4.3. Olguların RSLT kalınlığının değerlendirilmesi .....	32
4.4. Olguların RSLT kalınlığının AHİ'ye göre değerlendirilmesi .....	33
4.5. Olguların RSLT kalınlığının oksijen saturasyonuna göre değerlendirilmesi .....	33
4.6. Olguların görme alanlarının karşılaştırılması .....	34
4.7. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ile OUAS'nin Evresinin Karşılaştırılması .....	35
4.8. AHİ ile Düzeltilmiş GİB'in Korelasyonu .....	35
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>36</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>41</b>
<b>7. ÖZET .....</b>	<b>42</b>
<b>8. SUMMARY .....</b>	<b>43</b>
<b>9.KAYNAKLAR .....</b>	<b>44</b>

## KISALTMALAR

AASM	: American Academy of Sleep Medicine
AHI	: Apne-hipopna indeksi
APAP	: Autotitrating pozitive airway pressure
BPAP	: Bilevel pozitive airway pressure
CPAP	: Continious pozitive airway pressure
GİB	: Göz içi basıncı
GPS	: Glaucoma probability score
HRT	: Heidelberg retina tomografisi
ICAM	: İntraselüler adezyon molekülü
MRA	: Moorfields regresyon analizi
NMDA	: n-Metil D-aspartat
NFA	: Nerve fiber analyser
NFA VCC	: Nerve fiber analyser variable corneal compansation
OKT	: Optik koherens tomografi
OUAS	: Obstruktif uyku apne sendromu
PAP	: Pozitive airway pressure
PSG	: Polisomnografi
RSLT	: Retina sinir lifi tabakası
SD-OKT	: Spectral-domain optik koherens tomografi
SPSS	: Statistical package for social science
Top SS	: Topographic scanning system (Topografik tarayıcı sistem)
ÜSY	: Üst solunum yolu
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. ÜSY obstrüksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler .....	3
Tablo 2. OUAS sınıflaması .....	9
Tablo 3. OUAS tanı kriterleri .....	9
Tablo 4. OUAS'ın sonuçları .....	11
Tablo 5. OUAS tedavi algoritması .....	12
Tablo 6. Olguların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı .....	31
Tablo 7. Olguların görme keskinliği, GİB ve refraksiyon değerleri .....	32
Tablo 8. Olguların RSLT kalınlığı değerleri .....	32
Tablo 9. AHİ'ye göre RSLT kalınlıkları .....	33
Tablo 10. Ortalama saturasyon değerlerine göre RSLT kalınlığı .....	34
Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun görme alanının karşılaştırılması .....	34
Tablo 12. VKİ'ne göre OUAS evresinin karşılaştırılması .....	35

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Obstrüktif apne.....	8
Şekil 2: Retinanın şematik ve histolojik görüntüsü.....	13
Şekil 3. Retina sinir liflerinin anatomik dağılımı .....	14
Şekil 4. HRT III'de trend analizi çıktısı.....	18
Şekil 5. Polarize lazer ışığında RSLT'den geçerken izlenen gecikme.....	19
Şekil 6. OKT'de gri skala.....	22
Şekil 7. OKT'de renkli skala.....	22
Şekil 8. Stratus OKT (OKT 3) ve SD-OKT'de maküla görüntüsü .....	23
Şekil 9. Sağlıklı bir olgunun Stratus OKT ile alınan ortalama RSLT kalınlığını gösteren analiz örneği.....	26

## 1. GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) günümüzde yaygın olarak görülen ve hastaların yaşam kalitesini düşürebilecek birçok sistemi etkileyebilen bir hastalıktır.

OUAS'da uyku esnasında ortaya çıkan hipoksi, retinada ganglion hücrelerine zarar verebilir. Oluşan hipoksi zamanla retinadaki ganglion hücrelerinin ölümüne, dolaylı olarak da ganglion hücrelerinin bulunduğu retina sinir lifi tabakasında (RSLT) incelmeye neden olabilir. Optik koherens tomografi (OKT) cihazı ile RSLT girişimsel herhangi bir işlem yapılmadan kantitatif olarak değerlendirilebilmekte ve progresyon takibinde kullanılmaktadır. Ayrıca görmede fonksiyonel kayıp ortaya çıkmadan tespit edilen RSLT kaybının çeşitli tedavi seçenekleri ile tedavisi mümkün olmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, obstrüktif uyku apne sendromunun (OUAS) retina sinir lifi tabakası (RSLT) üzerindeki etkisini optik koherens tomografi (Stratus OKT-3) ile değerlendirmek ve sağlıklı insanların RSLT ile karşılaştırmaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU

#### 2.1.1 Tanım

OUAS, uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne), üst solunum yolu obstrüksiyon epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (1).

#### 2.1.2 Epidemiyoloji

OUAS, her iki cinste, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen ve sık olarak karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nden bildirilen verilere göre uyukulu olma semptomuna ek olarak laboratuvarında polisomnografi (PSG) yapılarak tanı konan OUAS oranı 30-60 yaş arası erişkin erkeklerde % 4, kadınlarda % 2 bulunmuştur (2). Türkiye'de ise Köktürk ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada OUAS prevalansı kadınlarda % 0.9 erkeklerde % 1.9 olarak saptanmıştır (3). Hastalık en sık 40-65 yaş arası erkeklerde görülür (4).

Hastalık epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalarda kullanılan hipopne tanımları ve hastalık tanısı için kullanılan apne-hipopne indeksi (AHI) eşik değerleri farklılık gösterdiğinden, çalışma sonuçlarının karşılaştırılması güçtür. Bu tip çalışmalarda yaygın olarak kullanılan OUAS eşik AHI değerleri 5,15, 30 şeklindedir (5). Semptomların genelde kişiye bağlı, zamanla gelişen, ilerleyen tarzda olması da diğer bir güçlük kaynağıdır.

#### 2.1.3 Patofizyoloji

OUAS uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonları sonucu gelişir (6). Stabil olmayan üst solunum yolundaki daralma ya da kapanma bir veya birkaç bölgede (örneğin velofarenks, orofarenks veya hipofarenks) oluşabilir (6). ÜSY açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, ÜSY dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Ancak bu olay anatomik, mekanik, nöromusküler ve santral birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşık hale gelmektedir (Tablo 1) (7).

Tablo 1. ÜSY obstruksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler

Genel faktörler	Genetik Cinsiyet Yaş Obezite Horlama İlaçlar
Anatomik Faktörler	Boyun çapı Baş ve boyun pozisyonu Nazal obstrüksiyon Spesifik anatomik lezyonlar
Mekanik faktörler	Hava yolu çapı ve şekli Supin pozisyon Üst solunum yolu rezistansı Üst solunum yolu kompliyansı İntraluminal basınç Vasküler faktörler Mukozal adeziv etkiler Torasik kaudal traksiyon
Nöromusküler faktörler	Üst solunum yolu dilatör kasları Üst solunum yolu refleksleri Dilatör kas/diyafragma ilişkisi
Santral faktörler	Hipokapneik apne eşiği Sitokin Arausal Peryodik solunum

### 2.1.3.1 Genel Faktörler

Cinsiyet: Erkeklerde farengeal ve supraglottik hava yolu rezistansı kadınlara kıyasla daha fazladır. Bu özellik erkeklerde daha kolay ÜSY daralmasına ve dolayısıyla daha kolay OUAS gelişimine neden olur (8).

Yaş: Farengeal rezistans erkeklerde yaşla artar. Bu durum kilo alımıyla açıklanmıştır. Diğer yandan yaşın artışı ile üst solunum yolu kas tonusu da azalır. Nitekim 60 yaş ve üstü erkeklerde horlama oranı % 60'lara yükselmektedir (9).

Obezite: Aşırı kilo ve obezite OUAS için en önemli çevresel risk faktörleridir. Young ve ark. vücut kitle indeksinde (VKİ) her 6 kg/m<sup>2</sup> artışın OUAS riskini 4 kattan fazla arttırdığını bildirmiştir (10). Diğer bir çalışmada Peppard ve ark. % 10'luk kilo artışının uyku apne gelişiminde 6 kat artışla ilişkili olduğunu göstermiştir (11).

Horlama: OUAS için bir predispozan faktör olmasına rağmen horlaması olan bireylerin hepsinde OUAS gelişmez (1).

İlaçlar: Alkol ve sedatif ilaç kullanımının ÜSY nöromusküler aktivitesini azaltarak OUAS için bir risk oluşturduğu bilinmektedir (12).

Genetik: Hastaların akrabalarında OUAS'nin hem semptom hem de laboratuvar bulguları, normal populasyona kıyasla daha sık görülmektedir (13). Ülkemizde yapılan bir çalışmada HLA-A28, CW43 ve DR15 doku antijenlerinin OUAS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (14).

### 2.1.3.2 Anatomik Faktörler

Spesifik Anatomik Lezyonlar: ÜSY genişliğini azaltan tüm faktörler OUAS oluşumuna ve hastalığın şiddetinin artmasına katkıda bulunur. Adenotonsiller hipertrofi, fasial dismorfizm, mandibuler anormallikler (koanal atrezi, mikrognati) bu faktörler arasındadır. ÜSY kaslarının miksödem, akromegali, mukopolisakkaridoz ve neoplastik hastalıklarda olduğu gibi infiltrasyonu da OUAS'ye predispozisyon teşkil eder. Altta yatan patolojinin tedavisi hava yolu darlığını da düzeltir (6).

Boyun Çapı: Artmış boyun çapı OUAS için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir (15).

Baş ve Boyun Pozisyonu: Özellikle obezlerde boynun fleksiyonda olması farengeal rezistansı artırır (12).

Nazal Obstrüksiyon: OUAS'li hastalarda nazal rezistans artmıştır (16).

### 2.1.3.3 Mekanik Faktörler

Hava Yolu Çapı ve Şekli: OUAS'li hastalarda uyanırken bile farengeal hava yolu çapı normal kişilere göre daha küçüktür. Farengeal hava yolunun en dar yeri olan retropalatal bölgenin, OUAS'li hastalarda da obstrüksiyonun primer yeri olduğu bilinmektedir. Normal kişilerde farengeal hava yolu horizontal konfigürasyonda iken OUAS'li hastalarda anteroposterior konfigürasyondadır. Apneik hava yolunun bu şeklinin ÜSY kas aktivitesini olumsuz yönde etkilediği ve hava yolunun kollabe olmasını kolaylaştırdığı sanılmaktadır (16,17).

Üst Solunum Yolu Rezistansı: Normal kişilerde uykuya geçerken rezistans 2-3 kat artar. Çeşitli basınç kateterleri kullanılarak yapılan değerlendirmelerde en fazla daralan bölgeler retropalatal ve retroglossal hava yolu olarak saptanmıştır (17).

Sonuç olarak ÜSY obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluk arasındaki etkileşim nedeniyle gelişir. Ancak temel özellikler küçük farengeal lümen ve transmural basınçtır (18).

### 2.1.4 Tanı Yöntemleri

Her hastalıkta olduğu gibi OUAS tanısı için de klinik özellikler, öykü, fizik inceleme ve sonrasında laboratuvar yöntemlerinin kullanımı önem taşımaktadır. Tanıda altın standart polisomnografidir (19).

#### 2.1.4.1 Klinik Belirtiler

OUAS'da sıkça bildirilen semptomlar gürültülü horlama, gündüz aşırı uyku hali, gece boğulacakmış gibi nefes darlığı hissetme, sabah yorgun ve dinlenmemiş uyanma, huzursuz uyku ve sabah baş ağrısıdır. Gürültülü horlama ve gündüz aşırı uykulu olma hali en sık bildirilen semptomlardır (1).

OUAS hastaları psikiyatri (depresyon, anksiyete, davranış sorunları), nöroloji (epilepsi, inme, sabah başağrısı), gastroenteroloji (gastroözefagiyal reflü), göğüs hastalıkları (nokturnal dispne, solunum yetmezliği), kardiyoloji (hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, nokturnal anjina, myokard infarktüsü, bradiaritmiler başta olmak üzere aritmiler, kalp yetmezliği, kor pulmonale, artmış pulmoner basınç), kulak burun boğaz (horlama, boğaz ağrısı, seste kabalaşma), üroloji (noktüri, empotans, erektil disfonksiyon), endokrinoloji (hipotiroidizm, akromegali, diyabetes mellitus), hematoloji (polisitemi), anestezi (entübasyon güçlüğü) gibi birçok farklı uzmanlık alanının karşısına çıkabilir (20,21).

Horlama OUAS'de en sık görülen semptom (% 70-95) olmasına karşın hastalık tanısında pek yararlı değildir, çünkü toplumda da sık görülmektedir. Erişkin toplumda yapılan araştırmalarda erkeklerde % 35-53, kadınlarda % 15-31 oranında horlama bildirilmiştir. Her iki cinsiyette de horlama en sık 50-60 yaş arası grupta görülmektedir (2).

#### 2.1.4.2 Fizik Muayene Bulguları

Fizik incelemede asıl amaç sendroma yol açan anatomik veya fonksiyonel patolojiyi ortaya çıkarmak ve düzeltilebilir lezyonları tespit etmektir. Çünkü OUAS'lı hastaların fizik incelemede OUAS tanısını koyduracak kesin bir bulgu yoktur. Hastalarda sıklıkla sistemik hipertansiyon saptanır. Tipik olarak obez, kısa boyunlu morfoloji tanımlanmıştır. Hastalık daha çok orta yaş erkeklerde görülmektedir. Ancak fizik inceleme bulgularının hiç biri hastalık tanısı için şart değildir (19). Muayenede ÜSY ve nazal pasaj açıklığı ile ilgili anatomik bozukluklar (septal deviasyon, tonsiller hipertrofi, retrognati gibi) araştırılmalıdır (22).

#### 2.1.4.3 Polisomnografi

Uyku süresince bedensel aktivitelerin eş zamanlı kayıt edilmesine polisomnografi adı verilmektedir. Birçok fizyolojik parametre uyku laboratuvarında, gece uyku sırasında kaydedilir, analiz ve yorumu yapılır. Uyku apnesi de dahil olmak üzere uyku bozukluklarından şüphelenilen hastalar için seçilecek tanı aracı polisomnografidir. Obstrüktif uyku apnesi sendromu tanısı için laboratuvar tek başına yeterli değildir. Bu konuda laboratuvar sonuçlarını doğru yorumlayabilecek deneyimli uzmanlara gereksinim vardır (2). Polisomnografide temel olarak uyku ve solunum ile ilgili elektrofizyolojik değişiklikler kaydedilir.

Standart PSG incelemesinde kaydedilmesi gereken parametreler şunlardır (23):

- Elektroensefalografi (EEG)
- Elektromyografi (EMG-submental)
- Elektromiyografi (EMG-tibialis)
- Elektrookülografi (EOG)
- Elektrokardiyografi (EKG)
- Oral/nazal hava akımı
- Torakoabdominal solunum hareketleri
- Kan oksijen saturasyonu
- Vücut pozisyonu

Standart parametreler dışında horlama seslerinin kaydı, özofagus kateteri aracılığı ile intraplevral basınç, Swan-Ganz kateteriyle pulmoner arter basıncı, arter kanülü ile arter kan gazı değerleri isteğe göre ölçülebilecek diğer parametrelerdir (23).

2005 yılında American Academy of Sleep Medicine (AASM) tarafından yayınlanan uyku ve ilişkili olayları skorlama kılavuzunda apne; ağız ve burundan olan hava akımının en az 10 saniye süren kesilmesi olarak tanımlanmaktadır. Apne; nazal basınçta bazal değere göre en az % 90'lık azalma olması, solunumsal olayın en az 10 saniye sürmesi, apne için belirlenen amplitüd azalmasının olay süresinin en az % 90'ı boyunca sürmesidir (1).

Çesitli hipopne tanımları içinde AASM'nin konsensus raporuna göre bir solunumsal olaya hipopne diyebilmek için 2 ayrı öneri vardır: Birincisi, nazal basınçta bazal değere göre % 30'luk veya daha fazla azalma olması ve bu azalmanın en az 10 saniye sürmesi ile birlikte en az % 4 veya daha fazla oksijen desaturasyonu bulunmasıdır. Ek olarak solunumsal olay süresinin en az % 90'ında hipopnenin amplitüd azalma kriterlerini sağlaması gerekir. İkincisi ise, nazal basınçta bazal değere göre % 50'lik veya daha fazla azalma olması bu azalmanın en az 10 saniye sürmesi ile birlikte en az % 3 veya daha fazla oksijen desaturasyonu bulunması

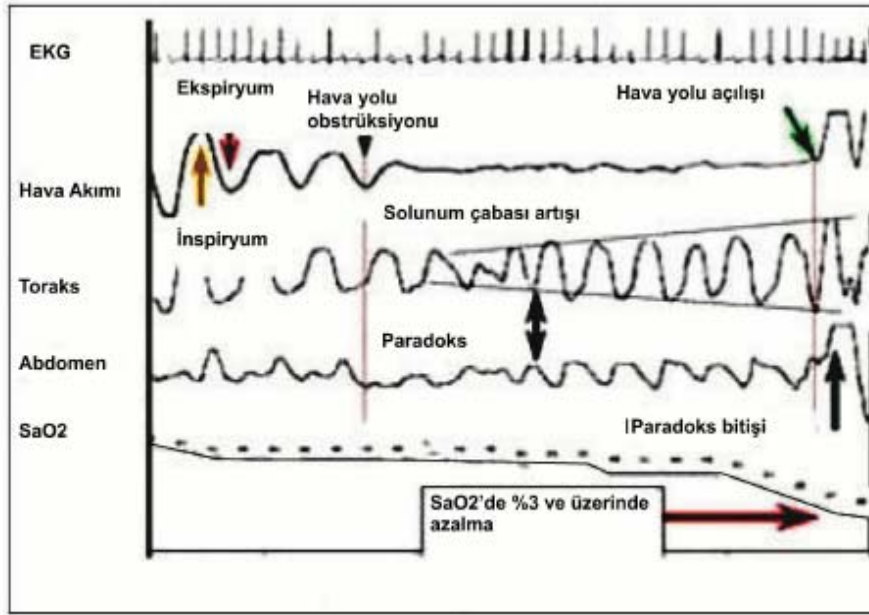
ya da uykuda yüzeyelleşmeyle birlikte solunumsal olay süresinin en az % 90'ında hipopnenin amplitüd azalma kriterlerini sağlamasıdır (1).

Uyku ile ilişkili diğer bir solunumsal olay, RERA'dır. RERA (Arousal ilişkili solunum çabası) apne veya hipopne olarak tanımlanamayan, solunum çabasında en az 10 saniye süreli artış ile karakterize ve arousal ile sonlanan durumdur (1).

Arousal; mikrouyanıklık diyebileceğimiz, anormal solunum paterninin sonlanmasını sağlayan, EEG frekansında en az 3 saniye süreli ani değişikliklerle, daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir (24). Solunum çabası obstrüktif apne ve hipopnede karın ve göğüs çevresine kuşak şeklinde sarılan elektrotlarla anlaşılır.

Obstrüktif apne ve hipopneler esnasında solunum çabası izlenir, ancak karın ve göğüs hareketleri normal solunumda olduğu gibi eş zamanlı değil, düzensiz ve uyumsuzdur (paradoksal solunum) (Şekil 1).

Şekil 1. Obstrüktif apne



AHI gece boyu oluşan apne ve hipopne sayısının uyku saatine bölünmesi ile elde edilir. AHI'ye göre hastalık şiddet derecelendirmesi yapılır (Tablo 2) (5).

Tablo 2. OUAS sınıflaması (5)

AHI < 5	NORMAL
AHI 5-15	HAFİF
AHI 16-30	ORTA
AHI > 30	AĞIR

AASM tarafından belirlenen OUAS tanı kriterleri şunlardır (Tablo 3) (1).

Tablo 3. OUAS tanı kriterleri (1)

Tanı için A,B ve D veya C ve D varlığı gerekir
A. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı
1. Gündüz aşırı uyku hali, dinlendirmeyen uyku, uyanırken istem dışı uyku epizodları, yorgunluk veya insomnia yakınmaları
2. Nefes kesilmesi veya boğulma hissi ile uyanma
3. Uyku sırasında gürültülü horlama, soluk kesilmeleri veya her ikisinin hasta yakını tarafından izlenmesi
B. Polisomnografik kayıta aşağıdakilerin gösterilmesi
1. Bir saatlik uykuda 5 veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA)
2. Her solunumsal olayın tamamında veya bir kısmında solunumsal çabanın varlığı
C. Polisomnografik kayıta aşağıdakilerin gösterilmesi
1. Bir saatlik uykuda 15 veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA)
2. Her solunumsal olayın tamamında veya bir kısmında solunumsal çabanın varlığı
D. Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

Laboratuvarda kesitsel olarak bir gecede yapılan ölçüm hastanın normal uyku düzenini yansıtmayabilir. Bu nedenle test sonucu hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmelidir. Klinik olarak OUAS'den şüphelenilen hastalarda test sonucu normal çıksa da ikinci gece tanı amaçlı test tekrarı düşünülebilir.

### 2.1.5 OUAS'ın Sonuçları

OUAS pek çok sistemi etkileyebilen bir hastalıktır, etkileyebildiği sistemler Tablo 4'de gösterilmiştir (25).

Hastalığın en ağır sonuçları, arterial hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ile kardiyovasküler sistemde görülmektedir. Ayrıca OUAS'nin ağırlığı ile ortaya çıkan kardiyovasküler sonuçlar arasında doğrusal bir ilişki olduğu da gösterilmiştir (20).

### 2.1.6 OUAS'da Tedavi

#### 2.1.6.1 Genel Önlemler

Hastanın yaşam tarzını gözden geçirmek ve yaşam tarzının altta yatan medikal problemi nasıl komplike hale getirebileceğini değerlendirmek iyi bir OUAS tedavisinde çok önemlidir (26).

**Kilo Verme:** Obezite OUAS için majör risk faktörüdür. VKİ'si 40'ın üzerinde olanlarda kilo verilmesi belirgin şekilde apnelerde azalma ve kan gazlarında düzelmeye neden olur (26).

**Yatış Pozisyonu:** Bazı hastalarda uyku sırasında yatış pozisyonu OUAS'nin ağırlığını etkiler. Pek çok hastanın apneleri belirgin olarak sırtüstü pozisyonda ortaya çıkar ya da artar. Yan yatış pozisyonunda AHİ normal olan hastalar için "pozisyonel tedavi" denenebilir (26).

**Alkol ve Sedatif Hipnotiklerden Sakınma:** Alkol kullanımı OUAS'lı hastaların apne sıklığında artışa ve apne süresinde uzamaya neden olmaktadır (26).

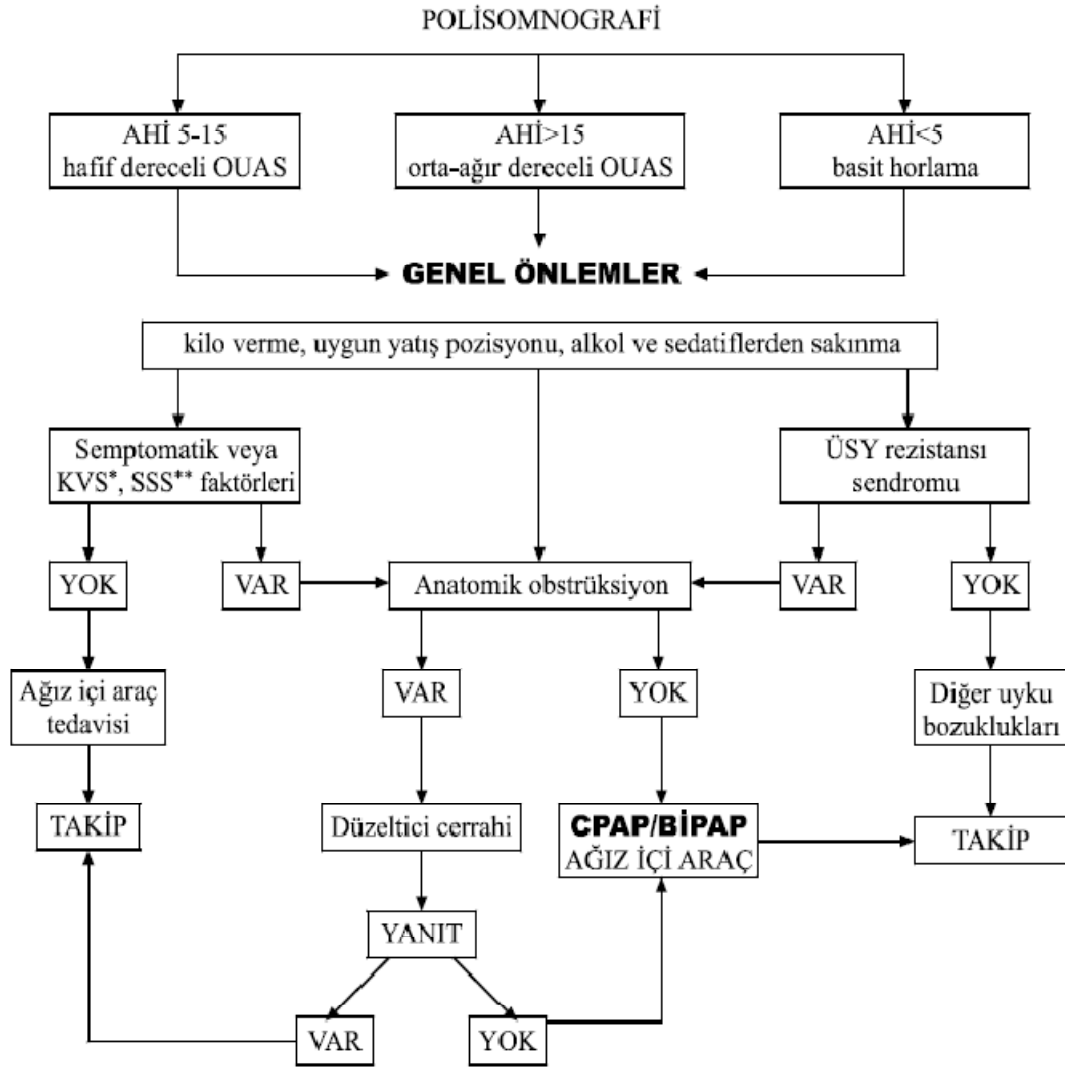
Tablo 4. OUAS'ın sonuçları

Kardiyovasküler etkiler	Sistemik hipertansiyon Koroner arter hastalığı Myokard enfarktüsü Sol kalp yetmezliği Pulmoner hipertansiyon Sağ kalp yetmezliği Ani ölüm
Pulmoner etkiler	Overlap sendromu Bronş hiperreaktivitesi
Nörolojik etkiler	Serebrovasküler hastalık Günboyu aşırı uykululuk hali Sabah baş ağrısı Nokturnal epilepsi Huzursuz ve yetersiz uyku
Psikiyatrik sonuçlar	Karar verme yeteneğinde azalma Hafıza kaybı Unutkanlık Kişilik ve davranış değişiklikleri Depresyon
Endokrin sonuçlar	İnsülün direnci Metabolik sendrom Libido azalması Empotans
Gastrointestinal sonuçlar	Gastroözofageal reflü
Hematolojik sonuçlar	Sekonder polisitemi
Sosyoekonomik sonuçlar	Trafik kazaları Ekonomik kayıplar Evlilik sorunları Yaşam kalitesinde azalma Mortalite
Diğer sonuçlar	İşitme kaybı

#### 2.1.7.2 Pozitif Hava Yolu Basıncı Tedavisi

OUAS tedavisinde günümüzde etkinliği kanıtlanmış ve standart hale gelmiş tedavi yöntemi pozitif hava yolu basıncı (pozitive airway pressure=PAP) uygulamasıdır. PAP uygulaması inspiryum ve ekspiryumda aynı basıncın uygulandığı devamlı PAP (CPAP) veya ekspiryum basıncı düşük inspiryum basıncı yüksek olarak ayrı ayrı ayarlanabilen iki seviyeli PAP (BPAP) ya da basıncını her an kendisi ayarlayan otomatik titrasyonlu PAP (APAP) cihazlarından biri ile yapılabilir (27). Tablo 5'de OUAS'ın tedavi algoritması gösterilmektedir.

Tablo 5. OUAS tedavi algoritması

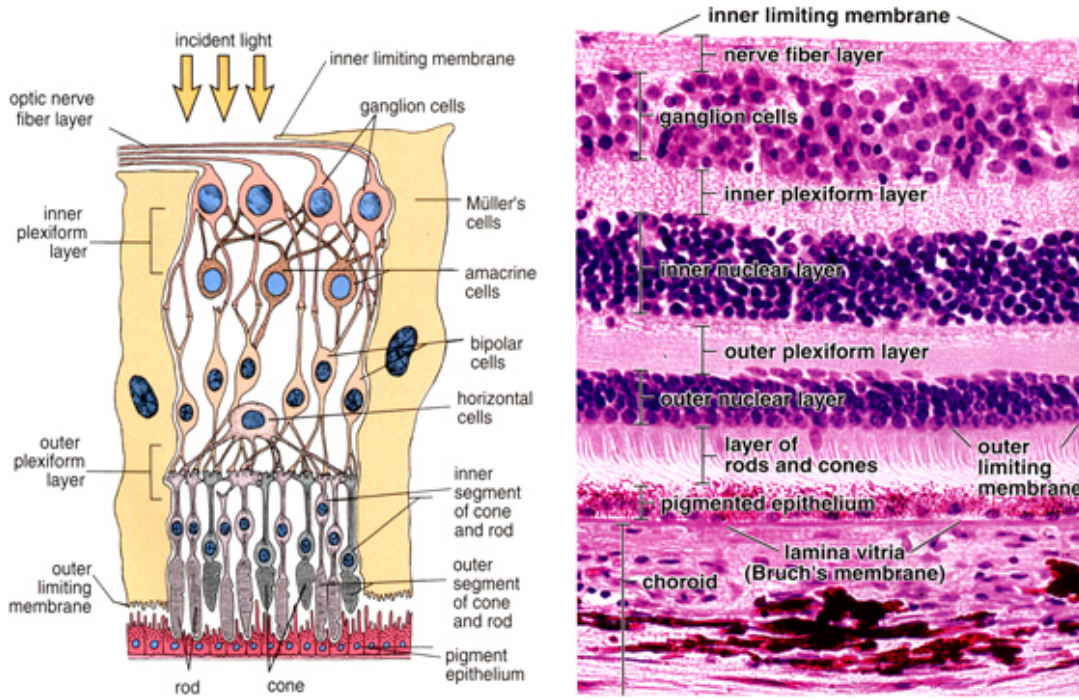


\* KVS: Kardiyovasküler Sistem, \*\* SSS: Santral Sinir Sistemi

## 2.2. Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT)

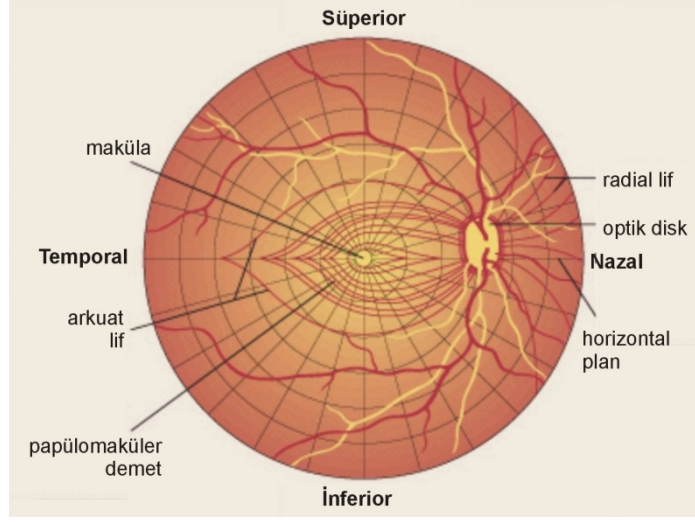
### 2.2.1 Anatomi

RSLT; internal limitan membranının hemen altında yaklaşık 1-1.2 milyon ganglion hücre aksonu, astrositler, retinal damarlar ve Müller hücre çıkıntılarında oluşan retinanın en yüzeyel tabakasıdır (Şekil 2).



Şekil 2. Retinanın şematik ve histolojik görüntüsü

Retinanın üst ve alt yarısındaki retina sinir lifleri horizontal orta hattı geçmezler ve birbirlerinden yatay bir hatla ayrılırlar. Maküleden gelen lifler horizontal yerleşim gösterirler ve optik sinire temporal taraftan giren papillomaküler demeti oluştururlar. Disk temporalinde papillomaküler demet periferinde kalan lifler ise demet üzerinden ark yaparak diske ulaştıkları için arkuat lifler olarak bilinirler. Diskin nazalinden gelen lifler ise radyal olarak optik diske ulaşırlar (Şekil 3) (28).



Şekil 3. Retina sinir liflerinin anatomik dağılımı

Retinadaki seyirlerinden sonra aksonlar 90 derece dönerek yaklaşık 1000 demet şeklinde skleral kanaldan geçerek gözü terk ederler. Periferik retinadan gelen lifler skleral rime daha yakın seyrederek optik sinir başının dış kısmını, santral retinadan gelen lifler ise optik sinirin santral kısmını oluştururlar. Sinir lifi tabakası optik sinir başına 90 derecelik dönüş yapmadan hemen önce en yüksek kalınlığa ulaşırlar ve perifere doğru giderek inceler, sinir lifi tabakası optik sinir başı etrafında eşit dağılım göstermez üst ve alt kutuplarda daha kalındır (28).

Skleral kanal ~ 1.2 milyon sinir lifinin gözü terkettiği bir açıklıktır. Genellikle vertikal ekseninde oval olup çapı ortalama 1.75 mm'dir. Skleral kanal çapı optik disk çapının büyüklüğünün yanı sıra gözün büyüklüğü ile de yakından ilgilidir. Böylece myopik gözlerde skleral kanal büyükken, hipermetropik gözlerde küçüktür. Lamina cribrosa skleral kanal boyunca uzanan bağ dokusu plağından oluşur. Lamina cribrosada içinden sinir lifi demetlerinin geçtiği 200-400 adet por mevcuttur. Büyük porlar daha ince bir bağ dokusu duvarına sahip olduğu için glomomatöz hasara daha duyarlıdır ve dikine bir kum saati dağılımında yerleşmiştir. Optik sinir başı çukurluğu optik sinir başının ortasındaki, etrafı sinir lifi aksonlarından oluşan nöral rim ile çevrili nöral disk dokusunun bulunmadığı soluk renkli çöküntüdür. Optik sinir başının büyüklüğüyle ve retina sinir lifi kaybıyla paralellik gösterir. Bu nedenle geniş fizyolojik çukurluk, skleral kanal büyüklüğü ile içinden geçen sinir lifi sayısı arasındaki uyumsuzluğun bir sonucudur. Bu çukurluğun çapı, genellikle çukur çapının disk çapına oranı (c/d) şeklinde belirtilir ve normal olarak 0.3 veya daha

küçük olup, normal insanların sadece % 2 sinde 0.7'nin üzerindedir. Bu oranın artması, sıklıkla başka parametrelerle birlikte glokomatöz hasarın göstergesidir (29).

Peripapiller bölgede RSLT kalınlığı “çift hörgüç” paterni gösterir. İki hörgücü kalın inferior ve süperior kadranlar, aradaki çukurlukları ise ince nazal ve temporal kadranlar oluşturmaktadır (28).

Özdek ve ark. yaptıkları bir çalışmada yaşla birlikte RSLT'nin incelendiğini ve yılda ortalama 5600 sinir lifi kaybı (% 0.31) olduğunu göstermişlerdir (30). Ronald ve ark. ise RSLT kalınlığının yıllık % 0.27 azaldığını göstermiştir (31).

## 2.2.2 Retina Sinir Lifi Analiz Teknikleri

RSLT ya da optik sinir içindeki akson miktarını doğrudan sayabilen bir teknik henüz mevcut değildir. Çünkü aksonların in vivo sayılabilmesi olanaksızdır. Bu nedenle indirekt yöntemlerden yararlanılmaktadır (28).

### 2.2.2.1 Fundus Muayenesi ve Fundus Fotografisi

RSLT kırmızıdan yoksun ışık altında fundoskopik olarak değerlendirilebilir ve yüksek kontrastta, siyah beyaz film ve kağıt kullanılarak fotoğraflanabilir. Fotoğraflama ucuz bir teknik ve ileride yapılacak karşılaştırmalar için kalıcı bir kayıttır. Fakat tecrübeli bir fotoğrafçıya, dilate pupillaya, berrak bir optik ortama gereksinim duyulması yanında, yorumun subjektif olması ve standardizasyon zorluğu başlıca dezavantajlarıdır. Ayrıca deneyimli bir gözlemci için bile diffüz RSLT kayıplarının tespit edilmesi zordur. Fokal kayıpların tespiti daha kolay olmakla birlikte diffüz kayıplara oranla daha nadir görülmektedir. OKT ile fundus fotoğrafisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada görme alanı kayıplarının % 5'i geçtiği hastalarda OKT ile fundus fotoğrafisinin korelasyonunun yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada OKT'nin % 86 diagnostik değerine karşın fundus fotoğrafisinde bu değer % 77 bulunmuştur (32).

### 2.2.2.2 Optik Sinir Başı Analizi

Retina kontur analizi, referans düzlemden retina yüzeyine olan mesafeyi ölçen objektif bir tekniktir. Retinal yüzeyin topografisi kesitsel görüntülerle üç boyutlu olarak elde edilebilir. Rodenstock optik sinir başı analizatörü (Rodenstock Instruments, Almanya), Heidelberg Retina Tomografisi (HRT, Heidelberg Engineering, Almanya) ve Topografik Tarayıcı Sistem

(TopSS, Laser Diagnostik Technologies Inc, ABD ) olmak üzere üç farklı tip tarayıcı lazer oftalmoskop mevcuttur. Bu analizatörlerle retina konturu üç boyutlu olarak görüntülenebilir.

Gözün arka segmentinin üç boyutlu görüntülerinin alınması ve analiz edilmesi için geliştirilmiş bir konfokal lazer tarayıcı sistem olan HRT 1991 yılında glokom tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Kantitatif olarak retina ve optik sinirin topografik analizi ve zaman içinde değişimin takibi için kullanılmaktadır. Bu cihazda kullanılan 670 nm diod lazer ışını incelenen bölgenin üzerindeki bir noktaya odaklanır. Bu noktadan geriye yansıyan ışın, giden lazer ışımından ayrılarak dedektöre yönlendirilir. Dedektörün önüne küçük bir diafram yerleştirilmiştir ve sadece taranan bölgeden yansıyan ışın bu diaframdan geçerek detektör tarafından algılanır. Taranan noktanın önündeki ve arkasındaki düzlemlerden yansıyan ışınlar ise diafram tarafından engellenir. Aynı düzlemde x ve y eksenleri boyunca çok sayıda nokta taranmakta ve böylece taranan cismin iki boyutlu görüntüsü elde edilmektedir. Daha sonra z ekseninde arkaya doğru hareket ederek diğer düzlemlerden de görüntü alınır ve birleştirilerek üç boyutlu, yüksek çözünürlükte görüntüler elde edilir (33,34).

1999 yılında Heidelberg Eye Explorer (HEYEX) bilgisayar programı ile HRT II üretimi başlamıştır. Her bir HRT görüntüsü 256\256 (HRT I) veya 384\384 (HRT II) piksel içerir. Cihazın transvers çözünürlüğü yaklaşık 10 µm, aksiyel çözünürlüğü yaklaşık 300 µm kadardır. Taramalar HRT I de 32 düzlemde, HRT II ise 16 ile 64 düzlemde görüntü toplamaya programlanmıştır. HRT yazılımı konfokal görüntü serilerini birleştirerek optik disk ve peripapiller retina sinir lifi tabakasının üç boyutlu yüzey topografisini oluşturmaktadır (28). Optik disk sınırları uygulayıcı tarafından çizildikten sonra papillomaküler demetin yüzeyinden 50 µm geride referans plan belirlenir. Referans planı altındaki yapı optik cup ve referans planı üzerindeki ve kontur hattı içindeki kalan yapı da nöroretinal rim olarak kabul edilir. Disk alanı, çukurluk alanı, çukurluk derinliği, çukurluk hacmi, rim alanı, rim hacmi, linear cup-disk oranı ve cup-disk alanı otomatik olarak hesaplanır. Referans planından bağımsız ölçümler ortalama ve maksimum cup derinliğidir. Software aynı zamanda stereometrik ölçümleri kullanarak “cup shape measure” hesaplayarak optik disk topografisini normal ya da glokomatöz olarak sınıflandırır. Farklı zamanlarda elde edilen disk alanı, cup alanı, rim alanı, cup/disk oranı, ortalama RSLT kalınlığı gibi stereometrik ölçümlerdeki farklılık hastalığın takibinde kullanılır. HRT ölçümlerinden sadece RSLT kalınlığı indirekt olarak ölçülür. Optik disk sınırlarını çevreleyen kontur hattının üzerindeki retinal yüksekliğin referans planın yüksekliğinden çıkartılmasıyla RSLT kalınlığı belirlenir (33,34).

HRT optik sinir başında tüm (global) ve lokalize (segmental) olarak aynı yaş

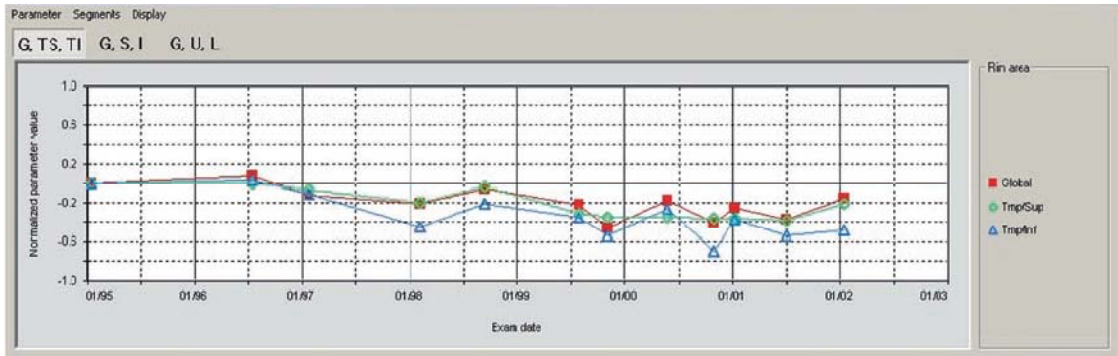
grubunda normal olgular ile matematiksel olarak karşılaştırarak değerlendirme yapabilir. Wollstein ve ark. global olarak ve optik diskin 6 segmentinde optik disk alanı ile nöroretinal rim alanının logaritması arasında lineer regresyon analizini aynı yaş normal grup ile karşılaştırarak Moorfields Regresyon Analizini (MRA) geliştirmişlerdir (35). Hastanın nöroretinal rim alanı sağlıklı popülasyon verileri ile karşılaştırıldığında %95 uyumlu ise yeşil (OK) işareti olarak belirtilir ve normal sınırlar içindedir. %99 ile %95 arasına giriyorsa sarı ünlem işareti olarak belirtilir ve sınırda olgu anlamındadır. Bu değer, %99 ve üzerinde ise kırmızı çarpı olarak belirtilir ve anormaldir (36).

HRT III cihazında normatif veri tabanındaki birey sayısı arttırılmıştır ve 733 beyaz ırk, 215 Afrika orijinli ve 104 Hintli gözü olarak genişletilmiştir. Bu olguların hepsinin refraksiyon kusurları  $\pm 6$  D arasındadır ve optik disk alanları beyaz ırkta 1.0 ile 3.6 mm<sup>2</sup>, Afrika orijinlilerde 1.4 ile 3.4 mm<sup>2</sup> ve Hintliler arasında ise 0.9 ile 4.1 mm<sup>2</sup>'dir. Bu nedenle yüksek refraksiyon kusurlarında, çok büyük veya çok küçük disklerde ve özellikle eğik disklerde MRA yorumları sağlıklı olarak değerlendirilememektedir. Ayrıca MRA, kontür çizgisine bağımlı bir analiz olup kontür çizgisinde yapılacak hatalar referans düzlemini ve optik disk alanını değiştirdiği için analizi doğrudan etkileyecektir (36).

Son HRT versiyonunda, glokomatöz harabiyetin saptanmasında Moorfields Regresyon Analizine ilave olarak, Glokom İhtimal Analizi (Glaucoma Probability score, GPS) eklenmiştir. GPS'de kontür çizgisi ve referans planına ihtiyaç duymadan optik sinir başı ve peripapiller retina sinir lifi tabakasının şeklinin otomatik analizi yapılır. Swindale ve ark. normal ve glokomlu gözlerin ayırımı için optik sinir başı şeklini matematiksel bir model olarak inceleyerek bu analiz tekniğini geliştirilmişlerdir (37). Optik sinir başı morfolojisinde kullanılan başlıca parametreler; parapapiller retina horizontal ve vertikal kurvatürleri, çukurluk derinliği, çukurluk genişliği, çukurluk duvarı eğimi olmak üzere şekil parametrelerinin lineer ayırım fonksiyon analizini yaparak anormal diskleri normalden ayırmaktadır. Gaussian kümülatif dağılım fonksiyonuna göre optik disk modeli ve kuadratik yüzey yapısına göre RSLT modeli oluşturulur. Bu iki matematiksel fonksiyon analizine göre optik sinir başı topografisini tanımlayan bir model meydana getirilir. Peripapiller RSLT yüzey analizinde, yüzey şeklinin parabolik, ellipsoid (oval), hiperbolid şekillerin hangisi ile uyum içinde olduğu değerlendirilir. Glokomlu gözlerde normal gözlerden farklı olarak peripapiller RSLT düzleşmiştir. Vektör Şekil Sınıflayıcı Anlamlılığı (Relevance Vector Machine Classifier) olarak adlandırılan bir sistem ile cihaz tarafından ölçümü alınan gözün glokom ihtimal skorlaması hesaplanır. GPS için normal olgu sayısında 146 beyaz ırk ve 52 Afrika

kökenli sağlıklı gönüllünün analizleri dahil edilmiştir. Bu nedenle veri bilgisi bu program için henüz sınırlıdır. Burada da çok büyük ( $3.5 \text{ mm}^2$  üstü) ve küçük ( $1.2 \text{ mm}^2$  altı) optik disk çapı olan gözlerde ve yüksek refraksiyon kusurlarında ( $\pm 6 \text{ D}$  dışında) ve eğik disk yapısında yorum farklılıkları ortaya çıkabilmektedir (36).

HRT 3'e eklenen diğer yazılım trend analizidir (Şekil 4). Trend analizi nöro-retinal halkadaki sektör alanının zaman içindeki değişiminin lineer regresyon analizidir. İlk muayene ve takip muayenesinde bulunan parametreler hesaplanır. Bu denkleme göre değişiklik "yok" ise denklemin değeri 0'dır. Normal bir gözden ileri glokom yönüne doğru kayma var ise değişim -1'e doğru kayar. Şayet ortalama parametrelerde  $\sim -0.05$ 'den daha fazla düşüş varsa değişim anlamlıdır. Bu anlamlı değişim 2 ardıl muayene sırasında görülüyorsa progresyon şüphesi; 3 ardıl muayene sırasında görülüyorsa kesinleşmiş progresyon tanımı yapılabilir (38).



Şekil 4. HRT III'de trend analizi çıktısı

Ortega ve ark. yaptıkları çalışmada HRT'nin tekrarlanabilirliği OKT'den daha iyi bulunmuştur (39). Hewitt ve ark. 157 ileri evre glokomu olan hastada yaptıkları çalışmada HRT'nin duyarlılığını % 97.5 olarak bulmuşlardır (40). Aynı çalışmada sektör analizi ve kadran analizi değerlendirildiğinde OKT'nin duyarlılığı sırasıyla % 100 ve % 96.8 olarak bulunmuştur.

Moreno ve ark. Stratus OKT ile HRT III'ü karşılaştırdıkları çalışmada özellikle erken evre glokomlu hastalarda HRT III'ün duyarlılığını Stratus OKT'den d duyarlılığını MRA'le benzer, özgünlüğünü MRA'dan düşük bulmuşlardır (42). Harizman ve ark. ise GPS ve MRA'nin duyarlılık ve özgünlüğünü benzer bulmuşlardır (43). Strouthidis ve ark. GPS değişiklik değerini 0.30-0.78 aralığında dikkatli incelemek gerektiğini çünkü bu değerlerde tekrarlanabilirliğin düşük olduğunu belirtmişlerdir (44).

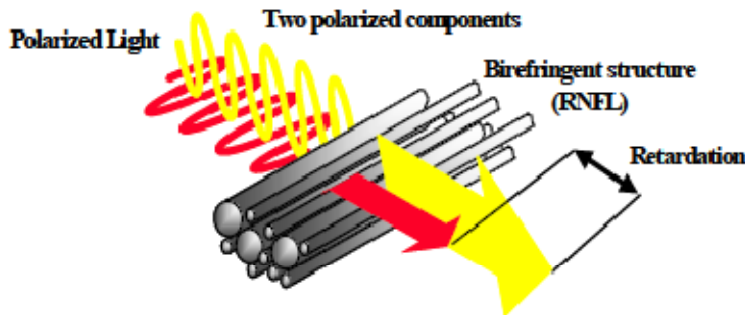
HRT'nin avantajları, hızlı, non-kontakt ve tekrarlanabilir bir test olması, pupilla dilatasyonu gerektirmemesi ve kontakt lens kullananlarda da uygulanabilmesidir. Dezavantajları ise elle çizilen bir halkaya ve referans planına dayanarak hesap yapmasıdır. Bazen optik diskin sınırlarını belirlemek kolay olmayabilir. Bu iki faktörün değişimi birçok stereometrik parametrenin değişimine yol açabilmektedir.

Son yıllarda RSLT'yi görüntüleyen yeni cihazlar göz kliniklerinde yaygın olarak kullanıma girmiştir. Sinir Lifi Analizatörü (NFA, Laser Diagnostik Technologies Inc, ABD) ve Optik Kohorens Tomografi (OKT, Carl Zeiss Meditec, Inc., ABD ) cihazları bu alanda en çok kullanılan cihazlardır.

### 2.2.2.3 Sinir Lifi Analizörü (NFA)

Tarayıcı lazer polarimetri olarak da adlandırılan sinir lifi analizörü RSLT kalınlık ölçümü için tasarlanmış non kontakt tanı cihazıdır.

RSLT, ganglion hücre aksonlarının mikrotübüllerinden oluşmaktadır. Bu mikrotübüller birkaç nm çapındadır ve birbirlerine paralel demetler halinde yerleşmişlerdir. Işığı çift kırma özellikleri vardır. Bu özelliklerinden dolayı içinden geçen polarize lazer ışığı, farklı hızlarda yol alan iki paralel ışık haline dönüşür ve ortamın kalınlığı ile orantılı olarak ölçülebilen bir faz farkına uğrarlar. Bu farka “gecikme”(retardasyon) denir (37) (Şekil 5).



Şekil 5. Polarize lazer ışığında RSLT'den geçerken izlenen gecikme

NFA (Nerve Fiber Analyser), konfokal tarayıcı lazer oftalmoskop ve polarimetre kullanarak RSLT kalınlık ölçümü yapmaktadır. Konfokal bir sistemde, 780 nm dalga boyunda infrared diod lazer ışını ile fundusta küçük bir alan aydınlatılmakta ve daha sonra bu bölgeden yansıyan ışığın bir diyaframdan geçerek geri dönmesi sağlanmaktadır. Tarayıcı lazer polarimetri cihazında ayrıca kornea ve lensin de retardasyon etkisini ortadan kaldıracak bir kornea polarizasyon kompenzatorü ve polarizasyon modülatörü bulunmaktadır (45). NFA cihazı ile retinada 65536 (256x256) noktadan ölçüm alınmaktadır. Cihaz ile 10x10, 15x15, 20x20 derecelik alanlar 0.7 saniyede taranabilmektedir. Cihazın çözünürlüğü yaklaşık 15  $\mu$ 'dur ve 15 sn içinde bilgisayar aracılığı ile renklendirilmiş harita şeklinde elde edilmektedir (45).

Weinreb ve ark. 1990 yılında kornea ve lensi çıkarılmış maymun gözlerinde RSLT kalınlığını histolojik olarak ölçmüşlerdir (46). Bu modelde, bir derecelik retardasyonun 7.4  $\mu$ 'luk kalınlığa karşılık geldiği ve NFA bulgularının RSLT'nin bilinen özellikleri ile korele olduğu gösterilmiştir. Bu ölçümler ile retardasyonu gösteren elipsometre ile alınan ölçümler arasında mükemmel bir ilişki olduğunun gösterilmesi, insan gözlerinde de bu ölçümlerin in vivo olarak yapılabileceğini düşündürmüştür. Ancak gözdeki kornea ve lens gibi lifsel yapılara sahip olan dokuların ışığın polarizasyonunu değiştirerek retardasyon ölçümlerini etkileyebilmektedir. Bu sebeple cihaza ön segment kompenzatorü eklenmiştir. Collur ve ark. non-glokomatöz afak ve psödo fakik gözleri fakik gözler ile karşılaştırmışlar ve insan lensinin RSLT kalınlık ölçümüne olan etkilerinin ihmal edilebilir düzeyde olduğunu bildirmişlerdir (47). Morgan ve ark. yaptıkları in-vivo çalışmada NFA ile yapılan retardasyon ölçümlerini histolojik RSLT kalınlık ölçümleri ile karşılaştırmışlardır (48). Ölçümler arasındaki ilişki ( $r=0.70$ ) iyi olmakla beraber daha önce kornea çıkarılarak yapılan ölçümlerdeki ilişkiden ( $r=0.80$ ) daha düşük bulunmuştur.

Bozkurt ve ark. NFA GDx ile glokomlu ve oküler hipertansiyonlu hastalarda RSLT kalınlığını değerlendirdikleri çalışmada, glokomlu hastalarda RSLT kalınlığında belirgin incelmeye olduğu görülmüş ve cihazın özgünlüğü %87, duyarlılığı %72.8 olarak bulunmuştur (49).

NFA'nın son versiyonu olan NFA GDx VCC'de (variable corneal compensation) değişken bir korneal kompanzatorü eklenmiştir. Böylece kornea, lens gibi ön segment elemanlarına bağlı retardasyon miktarı öngörülenden farklı olduğunda sabit kompanzatorü göre daha iyi sonuçlar elde edilecektir.

Reus ve ark. glokomlu hastalarda NFA GDx VCC ve standart otomatize perimetri ölçümleri arasında ciddi korelasyon bulmuşlardır (50). Blumenthal ve ark. 13 NFA GDx VCC cihazının tekrarlanabilirliğini sağlıklı insanlarda araştırmışlar ve cihazlar arasında tekrarlanabilirliği yüksek bulmuşlardır (51). Kogure ve ark. NFA GDx VCC ile sabit korneal kompanzatorlü NFA (NFA GDx FCC) cihazını karşılaştırdıkları deneysel bir modelde RSLT'daki hasar NFA GDx VCC ile fark edilirken NFA GDx FCC ile fark edilememiştir (52).

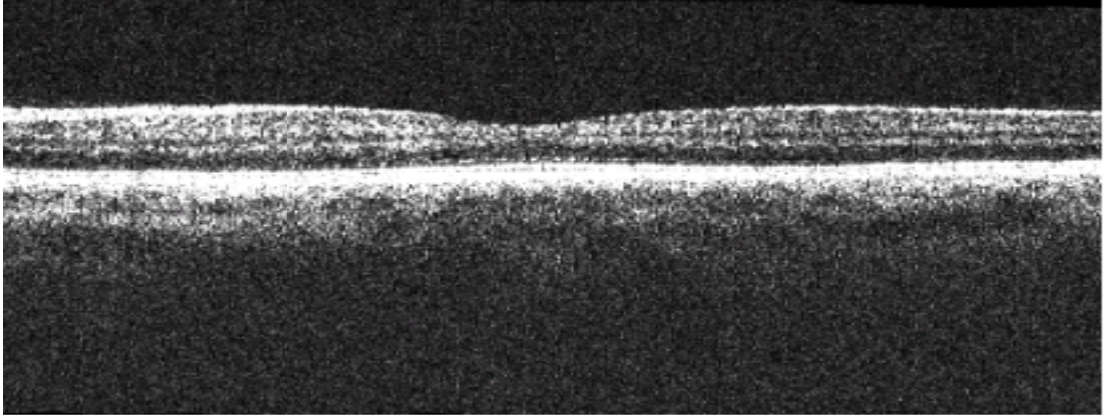
#### 2.2.2.4 Optik Kohorens Tomografi (OKT)

OKT, biyolojik doku katmanlarını yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleyen, nispeten yeni bir görüntüleme yöntemidir. OKT tekniği ilk olarak Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde Dr. Huang ve ekibi tarafından tanımlanmıştır (53). Oftalmolojide ilk kullanımı ise Boston Tufts Üniversitesi New England göz merkezinde cihazın bir biomikroskop üzerine monte edilmesi ile yapılan prototip OKT'nin retina ve glokomda uygulanmasıyla gerçekleşmiştir (54,55). Bu çalışmalarda kullanılan teknik Carl Zeiss firmasının Humphrey bölümü tarafından 1996 yılında ilk ticari OKT (OKT-1) olarak üretilmiştir.

OKT'nin prensibi B-scan ultrasona benzer ancak burada akustik yansımaların ölçülmesi yerine gözdeki çeşitli yapılardan gelen ışık dalgaları kullanılmaktadır. Farklı derinlik ve optik özellikteki retina yapılarından yansıyan ışığın zaman zaman içindeki gecikmeleri "Michelson interferometre" ile ölçülmektedir (56).

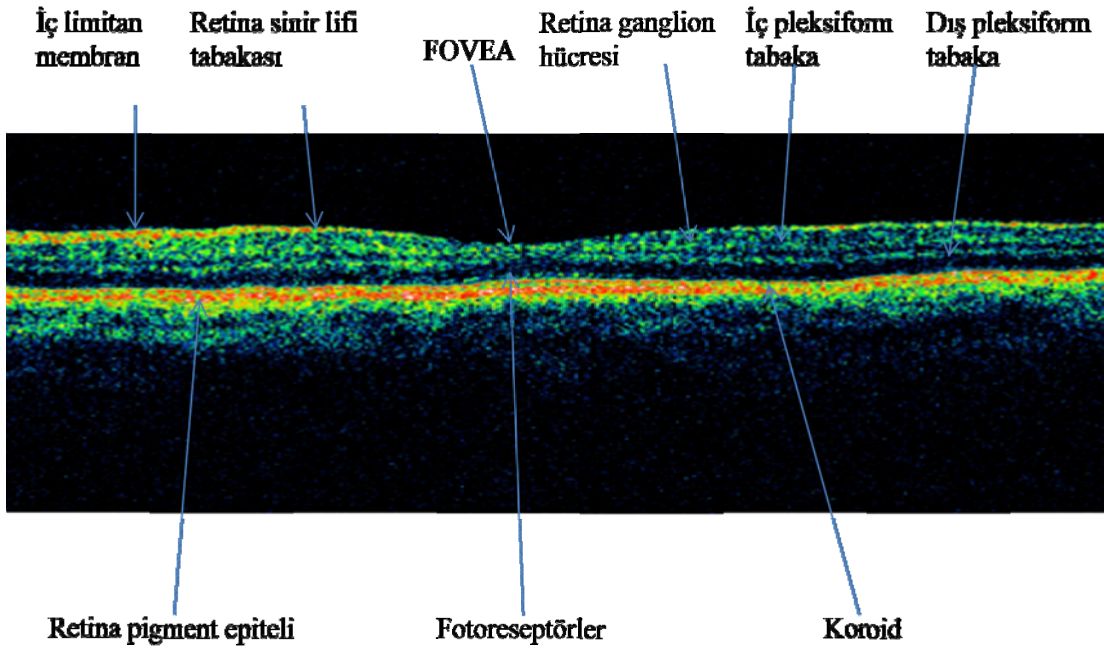
Işık kaynağı olarak bir diod lazer kullanılmakta ve 200  $\mu$ W gücünde ve 830 nm dalga boyunda ışın kullanılmaktadır. İnterferometre bu kaynaktan gelen ışınları biri referans aynasına diğeri göze gelen iki kısma ayırır. Gözden gelen ışınlar retina yapısının kalınlık ve uzaklığı hakkında bilgiler içeren birçok yansımadan oluşmuştur. Referans ışını ise bilinen bir pozisyondaki bir aynadan yansımaktadır. Bu iki ışın bir dedektörde birleşir ve oluşturdukları mesafeler ışık kaynağının koherens uzunluğu içerisinde birbirine uygunluk gösterdiğinde interferans sinyali ortaya çıkar. Işık kaynağının kısa koherens uzunluğu OKT görüntüleme sisteminin ideal longitudinal rezolüsyonunu sağlamaktadır. OKT'de göz dokularında aksiyel çözünürlük ilk ticari formlar olan OKT-1 ve OKT-2 de 12-15  $\mu$ m iken OKT -3'te 8-10  $\mu$ m olmuştur (56).

Monokromatik ışık kullanıldığı için elde edilen görüntü siyah-beyazdır (Şekil 6). Görüntü yüksek yansıtıcılık özelliği olan dokular için parlak renklerle (sarı, kırmızı), düşük yansıtıcılığı olan dokular koyu renklerle (mavi, siyah) renklendirilir (57) (Şekil 7).



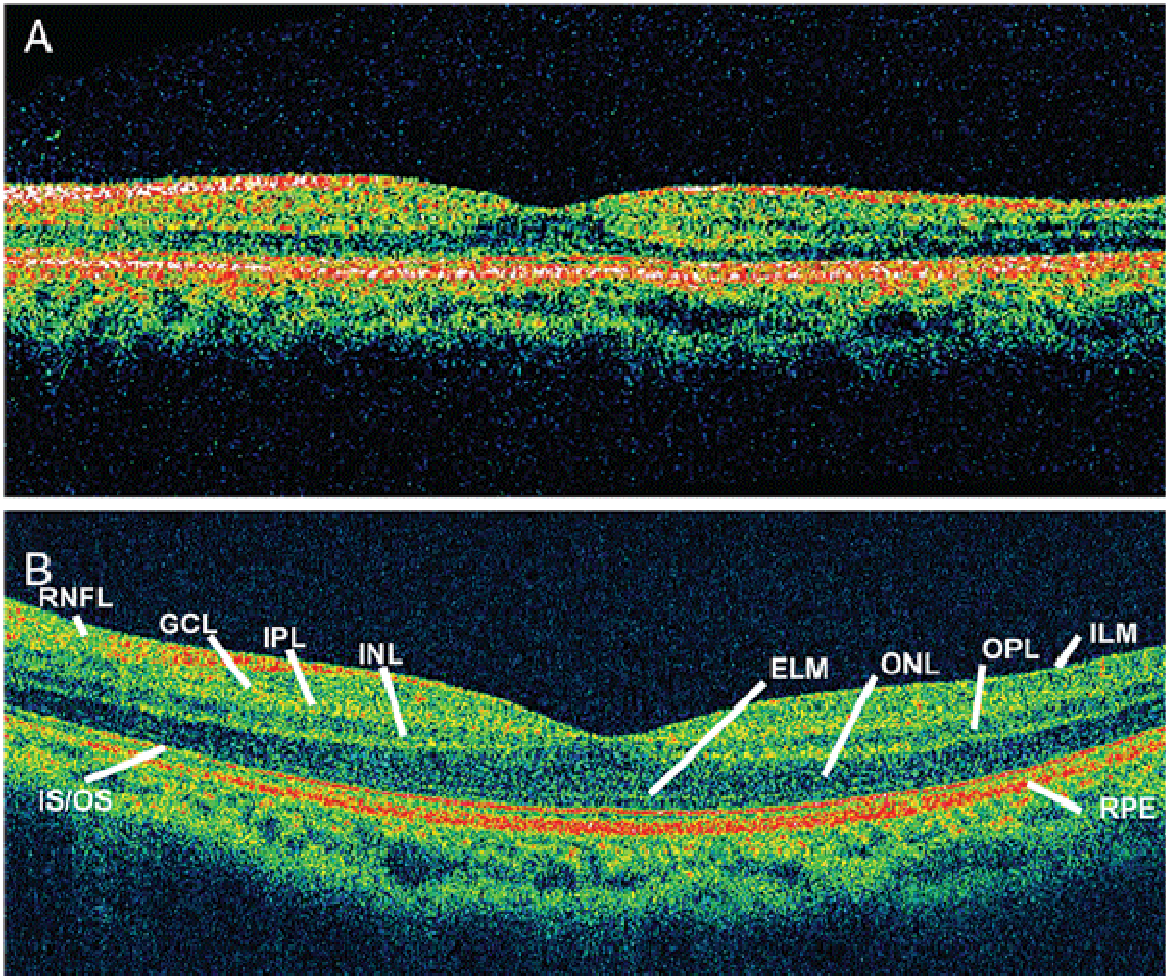
Şekil 6. OKT'de gri skala

Sağlıklı bir maküla OKT ile incelendiğinde foveanın karakteristik çukurluğu hemen fark edilir. Yüksek yansıtıcılık özelliği bulunan RSLT kırmızı renkte izlenir. Daha düşük yansıtıcı özelliği olan retinanın orta tabakaları ise sarı ve yeşil renklerinde görülür. Bu tabakanın arkasında ise koyu renkte görülen fotoreseptör tabakası bulunmaktadır. Yüksek yansıtıcılık özelliğinden dolayı retina pigment epiteli ve koryokapillaris kırmızı renkte izlenmektedir (57).



Şekil 7. OKT'de renkli skala

OKT-3 2002 yılından bu yana kullanılmaktadır ancak iki önemli dezavantajı vardır. Bunlar bazı lezyonları göstermede çözünürlüğün düşük kalması ve tarama esnasında meydana gelen göz hareketlerinden kaynaklanan görüntü artefaktıdır. Bu sorunları çözmek için daha yüksek çözünürlükte ve daha hızlı olan spectral-domain OKT (SD-OKT) geliştirilmiştir. SD-OKT daha önceki OKT cihazlarından 40-130 kat daha hızlıdır ve aksiyel çözünürlük 3-7  $\mu\text{m}$ 'dur. Artmış tarama hızı ve çözünürlük sayesinde optik sinir başı üç boyutlu olarak ızgara şeklinde taranabilir ve göz hareketlerinden kaynaklanan artefaktlar azaltılır. Böylece daha kaliteli görüntü elde edilir (Şekil 8). SD-OKT'nin ızgara şeklinde ve hızlı tarama yapması ölçümlerin tekrarlanabilirliğini de artırır. Günümüzde ticari olarak elde edilebilen birden fazla SD-OKT modeli mevcuttur ancak bu modellerin hiçbirinde sağlıklı insanlara ait normal veri tabanı mevcut değildir ve çalışmalar devam etmektedir (58). Ayrıca göz hareketlerinden kaynaklanan artefaktları azaltmak için takip (tracking) fonksiyonu olan OKT cihazları geliştirilmeye çalışılmaktadır (59).



Şekil 8. Stratus OKT (OKT 3) ve SD-OKT'de maküla görüntüsü

#### 2.2.2.4.1 OKT ile RSLT Kalınlığının Ölçülmesi

OKT cihazı ile retinanın herhangi bir bölgesindeki toplam retina veya sadece sinir lifi tabakasının kalınlığını hassas bir şekilde ölçmek olasıdır. Cihaz, istenilen retina bölgelerinde istenen sayıda A-taramalar yapmaktadır. Bunu takiben uygun bellek sayesinde bu A-taramalar birleştirilerek farklı boyutlarda çizgisel ve geometrik şekiller biçiminde B-taramalar elde edilmektedir. Daha sonra elde edilen bu şekiller üzerinde özel algoritmalar kullanılarak toplam retina ve RSLT kalınlıkları otomatik olarak hesaplanabilmektedir. Ölçülen kalınlık değerleri cihazın veri tabanında bulunan normal değerler ile karşılaştırılır (60).

Peripapiller RSLT kalınlık ölçümünde, tarama çemberinin çapının değiştirilmesinin elde edilen ölçümleri etkilemesi nedeniyle farklı çaptaki çemberlerle tarama yapılması pratik değildir; elde edilen ölçümler için bir nomogram oluşturulması ve incelenen gözün normal popülasyonla kıyaslanabilmesi için sabit bir tarama çapının kullanılması gerekmiştir. Schuman ve ark. 3.4 mm'yi önermişler ve bu genel kabul görmüştür (61).

Bunun nedeni toplumda optik disk çapının 0.8 ile 2.8 mm arasında olması (nadiren 3 mm'nin üzerindedir) ve peripapiller atrofi ya da disk-retina sınırındaki pigmentasyonun ölçümleri etkilemesini önlemektir (62).

Glokom, optik sinir hasarı ve tipik görme alanı kaybı ile seyreden ilerleyici bir optik nöropatidir (63). Bu hastalığın patolojik bulguları olan optik disk çukurlaşması ve RSLT'de incelmenin objektif olarak saptanması konusunda çok önemli veriler sağlayan OKT glokom tanı ve takibinde önemli bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir (60).

Üstündağ, sağlıklı, oküler hipertansiyonlu ve glokomlu gözlerde yaptığı çalışmasında özellikle inferior kadranı, glokomlu gözlerde daha ince bulmuş ve OKT ile saptanan RSLT kalınlık ölçümlerinin görme alanı indeksleri ile kuvvetli korelasyon gösterdiğini tespit etmiştir (64).

Taliantzis ve ark. çalışmasında açık açılı glokomlu, oküler hipertansiyonlu ve glokom şüpheli hasta gruplarını karşılaştırmış, RSLT ile görme alanındaki ortalama duyarlılık ve ortalama defekt arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir (65).

Nomoto ve ark. ortalama retina sinir lifi kalınlığı ölçümlerinin vertikal cup/disk oranı ve rim alanından daha özgün ve duyarlı olduğunu bulmuşlardır (66). Bayraktar ve ark. ise çalışmalarında çaptan bağımsız tarama için, ortalama RSLT kalınlığı yerine RSLT kalınlığı

eğrisinin altında kalan alanın kullanılması önermektedir (67). Lu ve ark. RSLT kalınlığı eğrisinin altında kalan alan ile karşılaştırıldığında, en iyi korelasyonun RSLT ortalama kalınlığı ile birlikte alt ve üst kadranların birlikte değerlendirilmesiyle ortaya çıktığını göstermişlerdir (68).

Wollstein ve ark. 5 yıl boyunca glokomu ve glokom şüphesi olan hastaların progresyonunu değerlendirdiği çalışmasında, hastaların % 22'sinde görme alanında progresyon olmadan OKT ile RSLT'de incleme olduğunu göstermişlerdir (69).

#### 2.2.2.4.2 RSLT Kalınlığının Değerlendirildiği OKT Çıktıları

Çalışmamızda kullanılan OKT-3 ile RSLT kalınlığı ölçümlerinden üç farklı çıktı oluşturulabilir.

##### A. RSLT kalınlığı

Bu analiz yöntemi ile RSLT kalınlığı kadran olarak (süperior, nazal, inferior, temporal) veya saat kadranı şeklinde (1-12) otomatik olarak hesaplanmaktadır.

##### B. RSLT ortalama kalınlığı

OKT-3 ile aynı ölçüm için başka bir RSLT analiz çıktısı almak mümkündür. OKT-3'ün OKT-1'den en önemli avantajı normal veri tabanı içermesidir. Bir önceki çıktıda olduğu gibi kadran ortalamalarını gösterir, bununla birlikte RSLT kalınlığı ile ilişkili OKT parametrelerini de içerir. Bu çıktı ile iki göz arasındaki simetri de değerlendirilebilir (Şekil 9).

##### C. RSLT seri analizi

RSLT kalınlığının farklı tarihlerde yapılmış ölçümlerinin karşılaştırıldığı, sinir lifi kalınlığının zaman içinde değişimini gösteren analiz yöntemidir.

**STRATUS OCT**  
**RNFL Thickness Average Analysis Report - 4.0.2 (0056)**



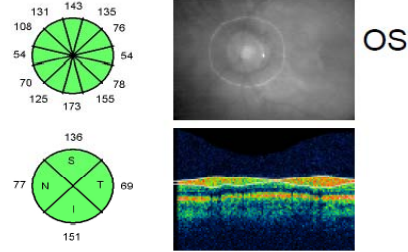
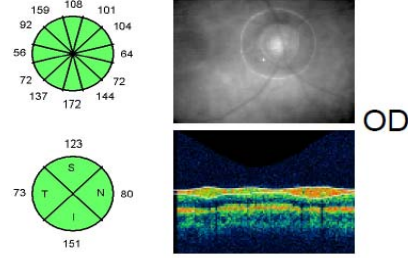
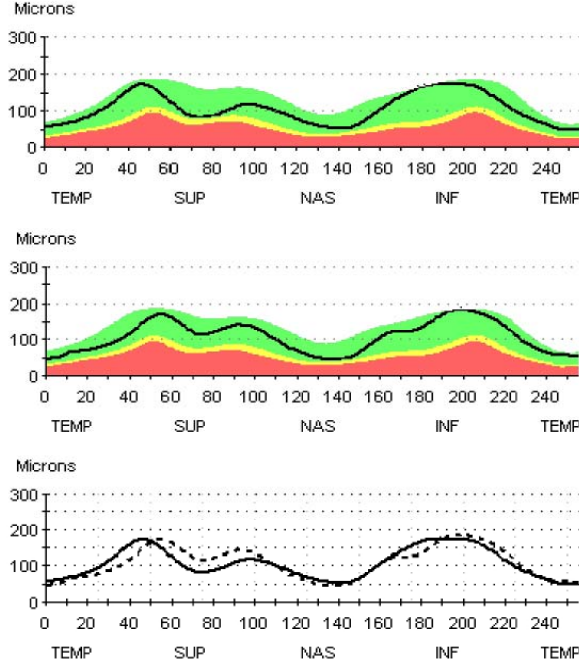
SELCUK UN. MERAM TIP FAKULTESI,

DOB: 1/1/1978, ID: NA, Male

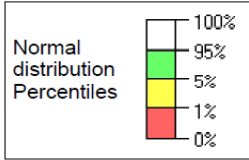
Scan Type: Fast RNFL Thickness (3.4)

Scan Date: 4/6/2006

Scan Length: 10.87 mm



<b>OD</b>	Scans used	1, 2, 3
<b>OS</b>	Scans used	1, 2, 3



	OD (N=3)	OS (N=3)	OD-OS
Imax/Smax	1.00	1.08	-0.07
Smax/Imax	1.00	0.93	0.07
Smax/Tavg	2.36	2.48	-0.13
Imax/Tavg	2.36	2.67	-0.31
Smax/Navg	2.15	2.23	-0.07
Max-Min	125.00	140.00	-15.00
Smax	173.00	172.00	1.00
Imax	173.00	185.00	-12.00
Savg	123.00	136.00	-13.00
Iavg	151.00	151.00	0.00
Avg.Thick	106.88	108.51	-1.63

Signature: \_\_\_\_\_

Physician: \_\_\_\_\_

Şekil 9. Sağlıklı bir olgunun Stratus OKT ile alınan ortalama RSLT kalınlığını gösteren analiz örneği

#### 2.2.2.4.3 OKT Ölçümlerinin Tekrarlanabilirliği

Budenz ve ark. Stratus OKT-3 cihazıyla glokomlu hastalarda yaptıkları bir çalışmada, ortalama RSLT'yi ölçümlerinin tekrarlanabilirliğini yüksek bulmuşlar ve varyasyonun yaklaşık 7  $\mu$  olduğunu göstermişlerdir (70). Kadranlara göre incelendiğinde değişiklik 6-16  $\mu$  bulunmuş, bu rakam saat kadranlarına göre incelemede 20  $\mu$ 'un üzerine çıkmıştır. Sonuçta normal limitler içinde 8  $\mu$ 'a kadar olan ortalama RSLT kalınlık değişikliklerini kabul edilebilir bulmuşlardır .

#### 2.2.2.4.4 OKT'nin Duyarlılık ve Özgünlüğü

Lee ve ark. RSLT'deki defektleri incelediğinde OKT'nin duyarlılığını % 85.2 özgünlüğü ise % 95 bulmuştur (71). Hewit ve ark. çalışmasında sektör analizi ve kadran analizi baz alındığında OKT'nin duyarlılığı sırasıyla % 100 ve % 96.8 bulunmuştur (40).

#### 2.2.2.4.5 OKT'nin Diğer Kullanım Alanları

OKT, optik diskten seri radyal tomogramlar alarak, optik sinir başının topografik ölçümünü yapabilir. Ayrıca yaşa bağlı maküla dejeneresansı, koroidal neovasküler membran, damarsal retina hastalıkları, diyabetik retinopati, maküla deliği, yalancı delik, vitreomaküler traksiyon sendromu, santral seröz koryoretinopati ve diğer maküla hastalıklarının tanısında, takibinde ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (57).

OKT göz içi kitle ya da tümörlerin tanı ve takibinde yararlı olabilir. Ayrıca gözün ön segment yapılarının görüntülenmesinde de kullanılabilir. Bu amaçla ön kamara derinliği, ön kamara açısının değeri, korneanın ön ve arka yüzeylerinin eğrilik yarıçapları ölçülebilir. Ayrıca daha yüksek çözünürlükte görüntüler kullanılarak kornea epiteli, stroma ve bazı kesitlerde endotelde görüntülenebilir (57).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Laboratuvarında Haziran 2008-Aralık 2009 tarihleri arasında OUAS tanısı konulan 43 OUAS'li olgu ile 40 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmada olguların:

- a) Snellen eşeli kullanılarak düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri kaydedildi.
- b) Ön segmentleri biyomikroskopik olarak (Nikon FF-3) olarak değerlendirildi.
- c) Olguların santral korneal kalınlıkları Pentacam-Scheimpflug; Oculus inc. cihazı ile pupilla dilate edilmeden önce alındı. Düzeltilmiş göz içi basıncı için Ehlers formülü kullanıldı (72).
- d) Göz içi basınçları Goldman aplanasyon tonometresi ile ölçüldü.
- e) Gonyoskopik muayeneleri Goldmann 3 aynalı lensi ile yapıldı.
- f) Görme alanı muayeneleri Humprey Field Analyzer 750i ile yapıldı.
- g) Tropikamid % 0.5 (Tropamid, Bilim İlaç San. ve Tic. A.Ş.) damlatılıp 30 dakika sonra fundoskopik muayene +78 D nonkontakt lens ile fundus organik lezyon açısından detaylı olarak tarandı.

Aşağıdaki kriterlere sahip olgular çalışma dışı bırakıldı:

- a) Geçirilmiş göz içi cerrahisi
- b) Gözde travma öyküsü
- c) Üveit öyküsü ve/veya muayene sırasında üveit bulgusu tespit edilenler
- d) Glokom öyküsü bulunanlar
- e) +4 D üzerinde hipermetropi ve/veya -4 D üzerinde miyopi olması

f) Diabetik retinopati varlığı

g) Hayatının herhangi bir döneminde antiglokomatöz ilaç kullanım öyküsü

h) Düzeltilmiş göz içi basıncı 21 mmHg'nın üzerinde olması

Muayene sonuçlarına göre aşağıdaki kriterleri sağlayan olgulara OKT kullanılarak Fast RNFL protokolü ile ölçümleri yapılarak çalışmaya dahil edildiler.

1) Ön segment muayenesinde korneada ve lenste görüntü alınmasını engelleyecek bir opasitenin olmaması.

2) Oftalmoskopik muayenede, optik sinir başı, maküla, ve damarsal yapıların normal görünümde olması, peripapiller koroid atrofisinin bulunmaması.

Buna göre çalışmaya dahil edilen olgular 2 grupta incelendi:

OUAS grubu: Olguların Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Laboratuvarı tarafından klinik muayenesi OUAS ile uyumlu polisomnografi ile OUAS tanısı alan hastalardan oluşmaktadır. Hastaların sağ gözlerinden alınan ölçümler çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu: Her iki gözde oftalmolojik muayenede patoloji saptanmayan ve bilinen sistemik hastalığı olmayan, horlama, uykuda solunum durması ve gündüz aşırı uyku hali bulunmayan 40 olgudan oluşturuldu. Bu grupta bulunan olguların sağ gözlerinden alınan ölçümler değerlendirildi.

Pupila tropikamid (% 0.5) ile dilate edildikten sonra, optik koherens tomografi [(OKT-3), (Stratus OKT) Carl Zeiss Meditec, Inc.,CA] kullanılarak RSLT kalınlığı ölçüldü. Ölçüm için "Fast RNFL protokolü" kullanıldı. Bu protokolde, 3.46 mm'lik tarama çapına sahip halka optik disk merkezine yerleştirilip her birinde 256 A-tarama bulunan ardışık üç çember, yaklaşık 1.92 saniyede taramayı gerçekleştirmektedir.

Tüm ölçümler prospektif olarak aynı hekim tarafından yapıldı (M.A.). Her göz için üçer ölçüm alındı. Ölçümlerden sinyal gücü 7'in altında olmamak şartıyla en iyisi analiz için kullanıldı. Bütün gözler için hem ortalama RSLT, hem de dört kadrana ait RSLT kalınlıkları  $\mu$  olarak saptandı.

Olgulardan elde edilen veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, Worldwide Headquarters SPSS Inc.) 13.0 Windows paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı bulgular, ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde gösterildi. Gruplar arasında çoklu karşılaştırmalar için tek yönlü ANOVA, ikili karşılaştırmalar için Student-t testi kullanıldı. Katagorik değişkenler için chi-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Pearson korelasyon testi kullanıldı.  $P < 0.05$  anlamlılık düzeyi kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Olguların Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Dağılımı (Tablo 6)

Yaşları 31-66 arasında değişen 43 OUAS'li olgunun yaş ortalaması  $48.42 \pm 7.97$  yıl ve yaşları 31-65 arasında değişen kontrol grubundaki 40 olgunun yaş ortalaması  $52.90 \pm 8.02$  yıl idi. Yaş ortalaması açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0.07$ ).

OUAS'li olgularının 9'u (% 20.9) kadın, 34'ü (% 80.1) erkekti. Kontrol grubunun 13'ü (% 32.5 kadın, 27'si (% 67.5) erkekti. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.163$ ).

Tablo 6. Olguların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı

	OUAS (n=43)	Kontrol grubu (n=40)	P
Yaş (yıl) (ort $\pm$ SD)	$48.42 \pm 7.97$	$52.90 \pm 8.02$	0.07
Cinsiyet(n, % )			
Kadın	9 (% 20.9)	13 (% 32.5)	0.16
Erkek	34 (% 80.1)	27 (% 67.5)	

### 4.2. Olguların Göz Muayene Bulguları

Olguların göz içi basıncı (GİB) ve refraksiyon dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir. OUAS'li olguların görme keskinliği, göz içi basıncı ve refraksiyon değerleri ile kontrol grubunun görme keskinliği, düzeltilmiş göz içi basıncı ve refraksiyon değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla  $p=0.19$ ,  $0.11$ ,  $0.82$ ).

Tablo 7. Olguların Görme Keskinliği, GİB ve refraksiyon değerleri

	OUAS'lı Hasta Grubu (Ort±SD)	Kontrol Grubu (Ort±SD)	p
Görme Keskinliği	0.99±0.10	1.00±0.0	0.19
GİB (mmHg)	13.90±2.99	14.52±2.76	0.11
Refraksiyon (D) (SE)	-0.12±0.87	0.27±1.11	0.82

#### 4.3 Olguların RSLT Kalınlık Değerleri

Olguların gruplara göre RSLT değerleri ve istatistikleri Tablo 8'de gösterilmiştir. Ortalama RSLT değerleri, alt, temporal, üst ve nazal kadrant RSLT değerlerinde OUAS'li hasta grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0.81, 0.68, 0.82, 0.73, 0.37).

Tablo 8. Olguların RSLT kalınlık değerleri

RSLT kalınlığı, µm	OUAS Grubu (n=43)	Kontrol Grubu (n=40)	P
Üst	130.23±14.89	131.33±14.24	0.73
Nazal	83.07±16.76	79.83±15.65	0.37
Alt	138.84±25.95	140.65±11.18	0.68
Temporal	79.19±14.71	78.45±14.25	0.82
Ortalama RSLT	108.05±12.36	107.54±6.07	0.81

#### 4.4 Olguların RSLT Kalınlığının AHİ'e Göre Değerlendirilmesi

Olgular AHİ'ye göre sınıflandırıldığında hafif, orta ve ağır OUAS'li hastaların üst, nazal, alt ve temporal kadran ile ortalama RSLT değerlerinde OUAS'li hasta grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı ( sırasıyla p=0.83, 0.58, 0.08, 0.48, 0.19) (Tablo 9).

Tablo 9. AHİ'ye göre RSLT kalınlıkları

	RSLT Üst	RSLT Nazal	RSLT Alt	RSLT Temporal	RSLT Ortalama
Hafif OUAS (n=4, % 9.3)	132.50±12.9	88.25±8.2	154.50±81.7	84.00±13.3	114.90±13.3
Orta OUAS (n=23,% 53.5)	132.50±15.8	79.94±16.5	127.56±28.1	75.56±11.3	104.46±13.2
Ağır OUAS (n=16,% 37.2)	128.26±14.8	84.35±18.1	143.96±21.0	80.87±17.1	109.36±11.3
P	0.83	0.58	0.08	0.48	0.19

#### 4.5 Olguların RSLT Değerlerinin Ortalama Oksijen Saturasyonuna Göre Değerlendirilmesi

Olgular uyku esnasındaki oksijen saturasyon değerlerine göre sınıflandırıldığında, ortalama saturasyon değeri % 89 ve altındaki olgularla, % 89'un üzerindeki olgular arasında üst, nazal alt, temporal kadran ve ortalama RSLT değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla p=0.19, 0.85, 0.46, 0.91, 0.89) (Tablo10).

Tablo 10. Ortalama saturasyon değerlerine göre RSLT kalınlığı

	RSLT st	RSLT Nazal	RSLT Alt	RSLT Temporal	RSLT Ortalama
Ortalama Saturasyon ≤ % 89 (n=15,% 34.89)	126.13±7.93	83.40±16.52	142.86±26.67	79.53±14.27	107.68±12.50
Ortalama saturasyon >% 90 (n=28,% 65.11)	132.43±17.3	83.43±17.18	136.68±25.78	79.00±15.19	108.26±12.51
p	0.19	0.85	0.46	0.91	0.89

#### 4.6 Olguların Görme Alanının Karşılaştıırılması

Hasta ve kontrol grubunun santral 30–2 görme alanları karşılaştıırıldığında ortalamadan sapma (mean deviasyon) ve patern standart deviasyon değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla p=0.10, 0.13) (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun görme alanının karşılaştıırılması

	Mean Deviasyon	Patern Standart Deviasyon
OUAS'lu grup	-1.21±1.61	2.24±0.64
Kontrol grubu	-0.90±1.04	2.31±0.86
P	0.10	0.13

#### 4.7 Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ile OUAS'nin Evresinin Karşılaştırılması

Apne-hipopne indeksine göre sınıflandırılan OUAS'de gruplar vücut kitle indeksine göre sınıflandırıldığında hafif OUAS'lı hastalarla orta ve ağır OUAS'li hastalar arasında VKİ açısından anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla  $p=0.045$ ,  $0.001$ ). Orta ve Ağır OUAS'li hastalar arasında VKİ açısından anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.63$ ) (Tablo 12).

Tablo 12. VKİ'ne göre OUAS evresinin karşılaştırılması

	Hafif OUAS (n=4, % 9.3)	Orta OUAS (n=23,% 53.5)	Ağır OUAS (n=16,% 37.2)
VKİ	27.98±1.35	31.41±4.53	32.93±4.41

#### 4.8 AHİ ile Düzeltilmiş GİB'in Korelasyonu

AHİ ile hastaların düzeltilmiş GİB'in korelasyonu incelendiğinde AHİ ile GİB arasında korelasyon bulunmamıştır ( $r=0.17$ ).

## 5. TARTIŞMA

Yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü devam ettirmek için retina düzenli oksijen desteğine ihtiyaç duyar (73). Retina ikili dolaşım sistemine sahiptir. Fotoreseptörler ve dış pleksiform tabakasının büyük bir kısmı indirekt olarak koryokapillaristen, iç retinal tabaka ise retinal arter tarafından oluşturulan yüzeysel ve derin kapiller pleksustan beslenir. İç retinal tabakalar hipoksik değişikliğe daha duyarlıdır (74).

Retinal hipoksi santral retinal arter ve ven oklüzyonları gibi durumlarda gelişebileceği gibi, kronik obstrüktif hava yolu hastalıklarında, oküler iskemik sendromda Takayasu arteritinde, hiperviskosite durumlarında ve travma sonrasında da meydana gelebilir ve hipoksi retina farklı mekanizmalarla zarar verebilir (75,76).

İskemi ve hipoksi sonucu oksijen yetmezliği neticesinde enerji metabolizması bozulur ve nöronal dejenerasyon meydana gelir. İskemi Bax geni gibi apoptotik genleri indükleyerek (77) nöron ölümüne sebep olabileceği gibi iskemi ile bcl-2 gibi antiapoptotik genler de indüklenerek (78) nöronlar hayatta kalabilir. İskemi sonucu bu iki mekanizmanın da çalışabilmesi, endojen apoptotik gen regülasyonunun önemli olabileceğini göstermektedir (73).

Hipoksi sonucu vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretiminde artma ve kan retina bariyerinde bozulma meydana gelir. VEGF lökositlerin damar duvarına yapışmasını artırarak retinada intraselüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve vasküler cell adezyon molekülünün (VCAM-1) ekspresyonunu artırır. Vasküler geçirgenliğin artması ve inflamatuvar sürecin başlaması retinal ödem ve retinadaki ganglion hücrelerinin ölümüyle sonuçlanabilir. Sağlıklı primatlar intravitreal VEGF verilmesiyle ICAM-1 düzeyinde, vasküler geçirgenlikte ve lökosit adezyonunda artmanın gösterilmesi hipoksik retinada ortaya çıkan değişikliklerin VEGF ile ilişkisini göstermektedir (79).

Hipoksi sonucu retinada ortaya çıkan mediatörlerden bir tanesi de nitrik oksittir. Endotelden salınan nitrik oksit vazodilatasyona neden olarak kan akımını artırır ve hipoksik durumlarda koruyucu bir mekanizmadır. Buna karşın nitrik oksit VEGF'in indüklediği vasküler geçirgenlikle ilişkilidir (80).

Glutamat görsel sinyallerin beyne iletilmesinde görev yapan eksitator nörotransmitterdir. Hipoksik durumlarda glutamat salınımı artarak NMDA (n-Metil D-aspartat) reseptörlerini

uyararak hücre içine kalsiyum girişini sağlar (81). Hücre içindeki kalsiyum artışı nöronal ölümle sonuçlanır. Glutamat artışı ayrıca inflamatuvar sitokinler olan tümör nekroz faktör ve interlokin 1 artışına da yol açar. Ayrıca glutamat artışı önemli bir antioksidan olan glutatyon açığını da ortaya çıkarır (82,83).

Hipoksi hücrede oksidan-antioksidan dengesini bozarak reaktif oksijen radikallerinin birikmesine neden olur ve sitotoksiteye neden olur (73). Reaktif oksijen radikalleri lipid peroksidasyonuna, DNA ve protein oksidasyonuna neden olarak nöronal dejenerasyona katkıda bulunur. Hipoksida koruyucu bir mediatör olan nitrik oksit süperoksit anyonuyla birleşerek peroksinitriti oluşturur. Peroksinitrit nöronlar için toksiktir (84).

Sonuç olarak hipoksi çeşitli mediatörler ve mekanizmalar aracılığıyla nöronal ölüme neden olur.

OUAS ile glokom birlikteliği ilk kez 1982 yılında Walsh ve ark. (85) aynı ailedeki 5 bireyde OUAS ve glokomun birlikte olduğunu yayınlamasıyla dikkati çekmiştir. Bu yayında iki kuşakta 5 aile bireyinde glokom mevcuttu.

OUAS'de tekrarlayan hava yolu obstruksiyonları sonucu kan oksijen saturasyonu düşer ve hiperkapniye yol açar. OUAS'da RSLT incelenmesiyle ilgili şu ilave muhtemel mekanizmalar ortaya atılmıştır.

Optik sinire giden kan akımının tekrarlayan apnelere sekonder olarak otoregülasyonunun bozulması ve OUAS'ye bağlı optik sinir kan akımında disregülasyonun ortaya çıkması (86). Normal endotelden dokunun oksijen ihtiyacına göre vasküler düz kasta gevşemeye (dilatasyona) veya kontraksiyona neden olan mediatörler salgılanır. OUAS'li hastalarda endotelin ve nitrik oksit arasındaki bu dengenin bozulduğu görüşü öne sürülmektedir. Kato ve ark. yaptıkları çalışmada OUAS'li hastalarda asetil kolin verilerek endotelden salınan NO bağlı vasküler dilatasyonun ve dolayısıyla kan akımının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermişlerdir. Buna karşın endotelden bağımsız vasodilatasyonda gruplar arasında fark bulunmamıştır (87).

Diğer öne sürülen mekanizma hipoksi ve hiperkapninin vazodilatasyona neden olup indirekt olarak kafa içi basıncı artırarak serebral perfüzyonu ve optik sinir kan akımını bozmasıdır. Uyku esnasında meydana gelen apne epizotları esnasında intrakranial basıncın arttığı gösterilmiş ancak OUAS'li bu hastalarda gün içerisinde intrakranial basınç normal bulunmuştur (88). Ayrıca dopler ultrasonografi ile OUAS'li hastaların oftalmik arter rezistansı ve santral arter rezistansı incelenmiş kontrol grubu ile vasküler direnç açısından

fark bulunmadığı bu çalışmada göz içi basınçları arasında fark bulunmamasına rağmen AHI ile GİB arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur (89). Erdem ve ark. yaptığı çalışmada ise oftalmik arter, santral retinal arter ve posterior silier arterde post sistolik ve end diastolik volümler dopler ultrasonografi ile incelenmiş ağır OUAS'li grupta 3 vasküler yapıda da akım anlamlı derecede artmış izlenirken hafif OUAS'li hastalarda sadece posterior silier arterde akım artmış izlenmiştir (90). Bu artış kronik hipoksiye karşı gelişen kompensatuar bir cevap olabilir.

Hipoksinin retina üzerindeki etkilerini elektrofizyolojik çalışmalarla inceleyen Kergoat ve ark. retina ganglion hücrelerinin normal perfüzyon ve oksijen saturasyonundaki azalmaya özellikle duyarlı olduğunu göstermişlerdir (91). Bunun yanında aynı çalışmada sistemik hipoksi devam etmesine karşın elektrofizyolojik parametrelerde, testin ilerleyen evrelerinde düzelme olduğu da gösterilmiştir.

Literatürde OUAS'li hastalarda glokom prevalansını yüksek bulan yayınlar olduğu gibi (92, 93, 95, 102, 103) normal populasyonla aynı bulan çalışmalar da mevcuttur (96-99). Sergi ve ark. çalışmalarında 51 OUAS'li hastada normotansif glokom sıklığını % 5.9 olarak bulmuşlardır (92). Bu çalışmada ise OUAS'li hasta grubunda normotansif glokoma rastlanmadı. Bu farkın sebebi çalışmalara katılan hasta grubunun yaş farkı olabilir. Bu çalışmada OUAS'li hastaların yaş ortalaması  $48 \pm 7.97$  iken Sergi ve ark. çalışmasında yaş ortalaması  $64 \pm 10$  idi. Ayrıca Sergi ve ark. çalışmalarında normal sınırlar içinde de olsa OUAS'li hasta grubunun GİB'yi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Marcus ve ark. normotansif glokomu olan 23 ve normotansif glokom şüphesi olan 14 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada normotansif glokomlu 23 hastadan 5'inde OUAS'li, 2 hastada da hipopne sendromu tespit etmişler (93). Ancak Marcus ve ark. çalışmasında normotansif glokom ve uyku bozukluğu tespit edilen bu 7 hastanın 5'inde diabetes mellitus mevcut olup bu durumun diabete mi yoksa uyku bozukluğuna mı bağlı olduğu net olarak bilinmemektedir. Gönül, diabetik retinopatili olguların RSLT değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (94). Bu çalışmada ise sadece 1 hastada diabet mevcut olup o olguda da retinopati bulunmamaktadır. Ayrıca Marcus ve ark. normotansif glokom için göz içi basınç sınırını 24 mmHg tutmuşlar ve santral kornea kalınlığını değerlendirmemişlerdir. Bu çalışmada GİB'yi 21 mmHg'nın üzerindeki OUAS'li hastalar çalışma dışında tutulmuş ve hastalarda düzeltilmiş göz içi basıncı göz önüne alınmıştır.

Kargı ve ark. OUAS'li olan 33 hasta içeren, NFA GDx cihazı ile yaptıkları çalışmada RSLT kalınlığının OUAS'nin şiddeti ile korele olarak azaldığını bulmuşlar (95). Oysa bu çalışmada gerek AHI ile gerekse oksijen saturasyonuna göre kıyaslandığında kontrol grubu ile anlamlı farka

rastlanmadı. Her iki çalışmada benzer hasta grupları ve çalışma kriterleri kullanıldığı halde neden farklı sonuçların elde edildiği tam olarak açıklanamamaktadır.

Geyer ve ark. 228 OUAS'li hastada yaptığı çalışmada glokom sıklığını normal popülasyonla aynı bulmuştur (96). Ayrıca Geyer ve ark. AHİ ile glokom ve AHİ ile GİB açısından bir korelasyon bulamamıştır. VKİ ile AHİ arasında ise pozitif bir korelasyon olduğunu tespit etmiştir. Bu çalışmada da hasta grubuyla kontrol grubu arasında RSLT kalınlığı açısından fark bulunamamıştır. Benzer şekilde AHİ ile RSLT kalınlığı ve GİB korele bulunmamıştır. VKİ ile AHİ arasında ise pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Girkin ve ark. yeni glokom tanısı almış 667 hastada yaptıkları çalışmada uyku apnesini glokom için bir risk faktörü olarak değerlendirmemişlerdir (97). Kaydan ve ark. OUAS'li hastalarda glokom sıklığını normal popülasyonla aynı bulmuşlardır (98). Benzer şekilde OUAS'li hastalarda normotansif glokom sıklığını popülasyonla aynı bulan başka çalışmalar da mevcuttur (99).

Roberts ve ark. glokomlu hastalarla kontrol grubunu karşılaştırmış, gece boyunca oksijen saturasyonu açısından her iki grup arasında fark olmadığını göstermişlerdir (100). Mojon ve ark. çalışmasında ise, primer açık açılı glokomu olan 30 hastanın uyku sırasında oksijen desaturasyon indeksi kontrol grubundan yüksek çıkmıştır (101). Ancak bu iki çalışma karşılaştırıldığında Roberts ve ark.'nın Mojon ve ark.'na kıyasla daha fazla sayıda hasta grubuyla çalıştığı (sırasıyla 52 ve 30) ayrıca Mojon ve ark.'nın çalışma grubunda bulunan hastaların yaş ortalamasının Roberts ve ark.'nın çalışmasındaki hasta grubuna göre daha yaşlı olduğu görülmektedir (sırasıyla  $76 \pm 7.9$ ,  $71 \pm 9.0$ ). Bu bulgular uyku esnasında meydana gelen oksijen desaturasyonunun retinada hasar oluşturması için çok uzun süre gerekebileceği sorusunu akla getirmektedir. Mojon ve ark. daha sonra yaptığı bir çalışmada OUAS'si bulunan 45 yaşından genç hastalarda normotansif glokoma rastlamazken, 64 yaşından yaşlı normotansif glokomu bulunan hastaların % 63 OUAS'li olduğunu yayınlamıştır (102). Ancak Mojon ve ark. bu çalışmalarında az sayıda hasta grubu üzerinde çalışmış ve sadece 6 hastada OUAS bulmuşlardır. Bendel ve ark. 100 OUAS'li hastada yaptıkları çalışmada glokom sıklığını beklenenden de yüksek olarak % 27 bulmuşlardır. Bendel ve ark. glokom sıklığını cinsiyetle, VKİ'le ve AHİ'le ilişkisiz ancak yaşla ilişkili bulmuşlardır (103). Bu çalışmada 60 yaş üzerinde sadece 3 hasta bulunmaktaydı ve en yaşlı hasta 66 yaşında idi. RSLT kalınlığının kontrol grubuyla karşılaştırıldığında farklı çıkmaması belki de uyku esnasındaki kronik hipoksiye maruziyet süresinin kısa olmasından kaynaklanabilir. Daha yaşlı hasta popülasyonu ya da aynı hasta grubunun uzun süre takibiyle yapılabilecek çalışmalar bu sorunun cevaplanmasında yardımcı olabilir

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada OKT ile ölçülen ortalama RSLT kalınlığı ve dört kadran RSLT kalınlıkları OUAS grubunda kontrol kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Bu çalışma kesitsel bir çalışmadır ve hasta grubu yeni tanı alan hastalardan oluşmaktadır. Bu hastaların ne kadar süredir hipoksiye maruz kaldığını bilmek mümkün değildir. Uyku süresinin tamamını normal saturasyonun altında geçiren hastalarda dahi RSLT kontrol grubuyla farklı çıkmamıştır. Bu sonuç hipoksinin şiddetinden daha ziyade süresinin önemli olabileceğini düşündürmektedir.

OUAS'da RSLT hasarını belirlemek için kesitsel çalışmalardan ziyade daha fazla hasta üzerinde ve uzun takip süreli çalışmalar yapılmalıdır. Böylece OUAS'ın glokom için bir risk faktörü olup olmadığı daha iyi anlaşılmış olacaktır.

## 7. ÖZET

Bu çalışmanın amacı, obsraktif uyku apne sendromunun (OUAS) retina sinir lifi tabakası (RSLT) üzerindeki etkisini optik koherens tomografi (Stratus OKT-3) ile değerlendirmek ve sağlıklı insanların RSLT ile karşılaştırmaktır.

Polisomniografi ile OUAS tanısı konan 43 hasta ile 40 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların oftalmolojik muayenesi yapıldıktan sonra takiben fast RSLT protokolü uygulanarak RSLT ölçümleri yapılmıştır.

Hastaların ve olguların ortalama RSLT kalınlıkları ve kadranlara göre RSLT kalınlıkları değerlendirildi. Ortalama RSLT kalınlıkları karşılaştırıldığında hasta grubu ve kontrol grubu arasında fark bulunamadı (sırasıyla  $108.05 \pm 12.36$ ,  $107.54 \pm 6.07$  ve  $p = 0.81$ ). Hasta grubunun üst, nazal, alt ve temporal kadran kalınlıkları ile (sırasıyla  $130.23 \pm 14.89$ ,  $83.07 \pm 16.76$ ,  $138.84 \pm 25.95$  ve  $79.19 \pm 14.71$ ) kontrol grubunun değerleri (sırasıyla  $131.33 \pm 14.24$ ,  $79.83 \pm 15.65$ ,  $140.65 \pm 11.18$ ,  $78.45 \pm 14.25$ ) arasında fark bulunamadı. Hastalar apne-hipopne indeksine (AHİ) göre ve saturasyon değerlerine göre sınıflandırıldığında gruplar arasında RSLT kalınlığı açısından fark bulunamadı (sırasıyla  $P = 0.25$  ve  $0.89$ ).

Hastalar AHİ'ye göre sınıflandırıldığında orta ve ağır OUAS'lı hastaların vücut kitle indeksi hafif OUAS'lı hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla  $p = 0.045$  ve  $0.001$ ) orta ve ağır OUAS'lı hastaların VKİ arasında fark bulunamadı ( $P = 0.63$ ).

**Anahtar kelimeler:** Obstrüktif uyku apne sendromu, retina sinir lifi tabakası kalınlığı, optik koherens tomografi.

## 8. SUMMARY

The purpose of this study is to evaluate the effect of the obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) on the retinal nerve fiber layer (RNFL) by Optical coherence tomography (OKT) (Stratus OKT-3) and to compare these results with those of healthy individual's RNFL.

This study includes 43 patients with OSAS that have been diagnosed with polysomnography and 40 healthy volunteers. After ophthalmologic examinations of patients and volunteers have been made, RNFL measurements were performed by the fast RNFL protocol.

Mean RSLT thickness and RSLT thickness of each quadrants for both OSAS groups and control groups was evaluated. There was no significant difference observed in the mean of the RNFL thicknesses (respectively,  $108.05 \pm 12.36$ ,  $107.54 \pm 6.07$  and  $p = 0.81$ ) between patients and controls. The thickness of RNFL in superior, nasal, inferior and temporal quadrants did not show obvious difference in patients (respectively,  $130.23 \pm 14.89$ ,  $83.07 \pm 16.76$ ,  $138.84 \pm 25.95$  and  $79.19 \pm 14.71$ ) and controls (respectively,  $131.33 \pm 14.24$ ,  $79.83 \pm 15.65$ ,  $140.65 \pm 11.18$  and  $78.45 \pm 14.25$ ). When the patients were classified by apnea-hypopnea index (AHI) and saturation values, there was no difference considering the thickness of RNFL among those classifications (respectively,  $p = 0.25$  and  $0.89$ ).

When the patients were classified by AHI, the body mass index (BMI) values in patients who had moderate and severe OSAS were significantly higher than those who had mild OSAS (respectively,  $p = 0.045$  and  $0.001$ ). No difference in BMI was detected between moderate and severe ones ( $p = 0.63$ ).

Key words: Obstructive sleep apnea syndrome, retinal nerve fiber layer thickness, optical coherence tomography.

## 8. KAYNAKLAR

1. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester Illinois:AASM, 2005 .
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud JB, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328: 1230–1235.
3. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif uyku apne sendromu prevalansı. Tüberküloz ve Toraks 1997; 45: 7-11.
4. Partinen M, Telakivi T. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. Sleep 1992; 15: 1–4.
5. Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Sin gh P, Thornton AT. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. Sleep 2009; 32: 150–7.
6. Hudgel DW. Mechanisms of obstructive sleep apnea. Chest 1992; 101: 541–549.
7. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. Tüberküloz ve Toraks 1998; 46: 288–300.
8. Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, Hunt LA. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance. N Engl J Med 1979; 300: 513-7.
9. Schwab RJ, Goldberg A, Pack A. Sleep apnea syndromes. Fishman Pulmonary Disease and Disorders, A. Fishman Editor. 1998, Mc Graw Hill Book: Newyork. p.1617-1637.
10. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gotlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: The Sleep-Hearth Health Study. Arch Intern Med 2002; 162: 893-900.
11. Peppard P.E, Young T, Patla M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA 2000; 284: 3015–3021.
12. . Çiftçi B. Obstrüktif uyku apne sendromunda üst solunum yolu fizyopatolojisi Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2008; 1: 46-49.
13. Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. N Engl J Med 1978; 229: 969–973.

14. Alfazer S, Çuhadarođlu Ç, Tülek B, Aydemir N, Erelel M, Erkan F. Uyku apne hipopne sendromu genetik ilişkisi: HLA doku grubu analizi. *Solunum* 2003; 5: 54–58.
15. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması, tanımlar ve obstrüktif uyku apne sendromu *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008; 1: 40–45.
16. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994; 344: 653–655.
17. Scwab RJ. Upper airway imaging. *Clin Chest Med* 1998; 19: 33–54.
18. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks* 1998; 46: 288–300.
19. Akkaya A, ztrk . Uyku apne sendromu tanı yöntemleri *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008; 1: 50-57.
20. Gülbay BE, Acıcan T. Obstrüktif uyku apne sendromunun kardiovaskler sonuçları *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008; 1: 74–81.
21. nl M, Sezer M. Obstrüktif uyku apne sendromunun sonuçları *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008; 1: 82–89.
22. Cutler MJ, Hamdan A-L, Hamdan MH, Ramaswamy K, Smith ML. Sleep Apnea: From the Nose to the Heart. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15: 128–141.
23. Mirici A, Araz . Polisomnografi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 128-131.
24. Güven SF. Polisomnografide uyku evreleri ve solunumsal olayın skorlanması. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008; 1: 58–64.
25. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000; 48: 273–9.
26. Gülbay B. , Acıcan T. Obstrüktif uyku apne sendromunda tedavi *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008; 1: 120-126.
27. Karasulu A. Levent Obstrüktif uyku apne sendromunda pozitif hava yolu basıncı tedavisi *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008; 1: 90–101.
28. Yanoff M, Duker JS *Ophthalmology*. İkinci baskı. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık, 2007: 1465-1468.

29. Kanski JJ. Klinik Oftalmoloji. Dördüncü baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1999: 195-197.
30. Özdek Ş, ÖnoI M, Gürelik G, Hasanreisoglu B. Retina sinir lifi tabakası kalınlığındaki yaşa bağlı değişikliklerin sinir lifi analizatörü ile değerlendirilmesi. MN Oftalmoloji 1999; 6: 54-57.
31. Ronald S. Harwerth, Joe L. Wheat, and Nalini V. Rangaswamy. Age Related losses of retinal ganglion cells. Invest Ophtalmol and Vis Sci 2008; 49: 4437–4443.
32. Soliman M, Van Den Berg T, Ismaeil A, De Jong L, De Smet M, Retinal Nerve Fiber Layer Analysis: Relationship Between Optical Coherence Tomography and Red-free Photography Am J Ophthalmol 2002; 133: 187–195.
33. Sommer A, Quigley HA, Robin AL, Miller NR, Katz J, ArkeII S. Evaluation of nevre fiber layer assessment. Arch Ophthalmol 1984; 102: 1766–1771.
34. Caprioli J, Klingbeil U, Sears M, Pope B. Reproducibility of optic disc measurements with computerized analysis of stereoscopic video images. Arch Ophthalmol 1986; 104: 1035–9.
35. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. Ophthalmology 1998; 105: 1557–1563.
36. Yalvaç I, Altunsoy M, Kohen MC. Glokom Tanısında Heidelberg Retinal Tomografi Glokom Katarakt 2009; 4: 1-9.
37. Swindale NV, Stjepanovic G, Chin A, Mikelberg FS. Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head topography images. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41: 1730–1742.
38. Yanoff M, Duker J. Ophtalmology. 3rd ed. Philadelphia: Mosby, 2008: 1142-45.
39. Ortega JED, Sakata LM, Kakati B, McGwinG, E. Monheit BE, Arthur SN Effect of glaucomatous damage on repeatability of confocal scanning laser ophthalmoscope, scanning laser polarimetry and optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007; 48: 1156–1163.
40. Hewitt AW, Chappell AJ , Straga T, Landers , Mills RA and Craig JE. Sensitivity of confocal laser tomography versus optical coherence tomography in detecting advanced glaucoma. Clin Experiment Ophthalmol 2009; 37: 836-41.

41. Moreno-Montañés J, Antón A, García N, Olmo N, Morilla A, Fallon M. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness values using Stratus Optical Coherence Tomography and Heidelberg Retina Tomograph- III J Glaucoma 2009; 18: 528-34.
42. Bozkurt B, Irkeç M, Arslan U. Diagnostic accuracy of Heidelberg Retina Tomograph III classifications in a Turkish primary open-angle glaucoma population. Acta Ophthalmol 2009; Jul 21 [Epub ahead of print].
43. Harizman N, Zelefsky JR, Ilitchev E, Tello C, Ritch R, Liebmann JM. Detection of glaucoma using operator-dependent versus operator-independent classification in the Heidelberg retinal tomograph-III. Br J Ophthalmol 2006; 90: 1390-2.
44. Strouthidis NG, Demirel S, Asaoka R, Cossio-Zuniga C, Garway-Heath DF. The Heidelberg Retina Tomograph Glaucoma Probability Score Reproducibility and Measurement of Progression. Ophthalmology 2009; Dec 31 [Epub ahead of print].
45. Özdek ŞC, Önel M. Retina sinir lifi analizatörü ile retina sinir lifi tabakasının değerlendirilmesi Retina-Vitreus 1999; 7: 12–17.
46. Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A, Quigley H, Shaw B, Reiter K. Histopathologic validation of Fourier-ellipsometry measurements of retinal nerve fiber layer thickness. Arch Ophthalmol 1990; 108: 557-560.
47. Collur S, Carroll AM, Cameron BD. Human lens effect on in-vivo scanning laser polarimetric measurements of retinal nerve fiber layer thickness. Ophthalmic Surg Lasers 2000; 31: 126-30.
48. Morgan JE, Waldock A, Jeffery G, Cowey A. Retinal nerve fiber layer polarimetry: histological and clinical comparison. Br J Ophthalmol 1998; 82: 684-690.
49. Bozkurt B, Irkeç M, Karaagaoglu E, Orhan M. Scanning laser polarimetric analysis of retinal nerve fiber layer thickness in Turkish patients with glaucoma and ocular hypertension. Eur J Ophthalmol 2002; 12: 406–12.
50. Nicolaas J. Reus and Hans G. Lemij The Relationship between standard automated perimetry and GDx VCC measurements. Invest Ophthalmol and Vis Sci 2004; 45: 840-845.
51. Blumenthal EZ, Frenkel S. Inter-device reproducibility of the scanning laser polarimeter with variable cornea compensation Eye 2005; 19: 308–311.

52. Kogure S, Kohwa H, Tsukahara S. Effect of uncompensated corneal polarization on the detection of localized retinal nerve fiber layer defects. *Ophthalmic Res* 2008; 40: 61–68.
53. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178–1181.
54. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995; 102: 217-229.
55. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, Hertzmark E, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 586- 596.
56. Karaçorlu S. Optik koherens tomografi. *Retina-Vitreus* 1999; 8: 97–103.
57. Özçetin H. Temel Bilgiler. *Optikal Koherens Tomografi*. Ankara: Pozitif Matbaacılık Ltd., 2007: 3-13.
58. Giaconi JA, Law KS, Coleman AL, Caprioli J. *Pearls of Glaucoma Manangement*. 1st ed. Berlin: Springer, 2010: 52-53.
59. Ishikawa H, Gabriele ML, Wolstein G, Ferguson RD, Hammer DX, Paunescu LA et al. Retinal nerve fiber layer assessment using optical coherence tomography with active optic nerve head tracking. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 964-967.
60. Aydın A, Bilge AH. Optik koherens tomografinin glokomda yeri. *Glokom-Katarakt* 2007; 2: 77-82.
61. Schuman JS, Pedut KT, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson EA. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996;103:1889–1898.
62. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* 1999; 43: 293-320.
63. Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology*. İkinci baskı. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık, 2007: 1431.
64. Üstündağ C. Glokomlu gözlerde optik koherens tomografi ile saptanan retina sinir lifi

kalınlıklarının görme alanı indeksleri ile korelasyonu. *T Oft Gaz* 2001; 31: 600–604.

65. Taliantzis S, Papaconstantinou D, Koutsandrea C, Moschos M, Apostolopoulos M, Georgopoulos G. Comparative studies of RNFL thickness measured by OKT with global index of visual fields in patients with ocular hypertension and early open angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2009; 3: 373–9.

66. Nomoto H, Matsumoto C, Takada S, Hashimoto S, Arimura E, Okuyama S et al. Detectability of glaucomatous changes using SAP, FDT, flicker perimetry, and OCT. *J Glaucoma* 2009; 18: 165–71.

67. Bayraktar Ş, Bayraktar Z, Yılmaz ÖF. Influence of scan radius correction for ocular magnification and relationship between scan radius with retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2001; 10: 163–169.

68. Ake Tzu-Hui Lu, Mingwu Wang, Rohit Varma, Joel S. Schuman, David S. Greenfield, Scott D. Smith et al. Combining nerve fiber layer to optimize glaucoma diagnosis with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2008; 115: 1352–1357.

69. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, Aydin A, Stark PC, Hertzmark E. Optical coherence tomography longitudinal evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 464- 470.

70. Budenz DL, Fredette MJ, Feuer WJ, Anderson DR. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber thickness measurements with stratus OCT in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2008; 115: 661–666.

71. Lee EJ, Kim TW, Park KH, Seong M, Kim H, Kim DM. Ability of Stratus OKT to detect progressive retinal nerve fiber layer atrophy in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 662-8.

72. Ehlers N, Hjortdal J. Corneal thickness: Measurement and implications. *Exp Eye Res* 2004; 78: 543-8.

73. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage *Clinical Ophthalmology* 2008; 2: 879–889.

74. Janáky M, Grósz A, Tóth E, Benedek K, Benedek G. Hypobaric hypoxia reduces the amplitude of oscillatory potentials in the human ERG. *Doc Ophthalmol* 2007; 114: 45–51.

75. Brown GC, Magargal LE. The ocular ischemic syndrome. Clinical, fluorescein angiographic and carotid angiographic features. *Int Ophthalmol* 1988; 11: 239–51.
76. Caplen SM, Madreperla SA. Case Report Purtscher's retinopathy: A case report and review. *Amer J Emerg Med* 2008; 26: 836–836.
77. Chen J, Zhu RL, Nakayama M, Kawaguchi K, Jin K, Stetler RA, Simon RP, Graham SH. Expression of the apoptosis-effector gene, Bax, is up-regulated in vulnerable hippocampal CA1 neurons following global ischemia. *J Neurochem* 1996; 67:64-71.
78. Chen J, Graham SH, Nakayama M, Zhu RL, Jin K, Stetler RA, Simon RP. Apoptosis repressor genes Bcl-2 and Bcl-x-long are expressed in the rat brain following global ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17: 2-10.
79. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, Jakobiec FA, Flynn E, Chatzistefanou K et al. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology* 1996; 103: 1820–1828.
80. Fukumura D, Gohongi T, Kadambi A, Izumi Y, Ang J, Yun CO and et al. Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 2604–9.
81. Sucher NJ, Lipton SA, Dreyer EB. Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells. *Vision Res* 1997; 37: 3483–93.
82. Matute C, Alberdi E, Domercq M, Pérez-Cerdá F, Pérez-Samartín A, Sánchez-Gómez MV. The link between excitotoxic oligodendroglial death and demyelinating diseases. *Trends Neurosci* 2001; 24: 224-30.
83. Hagan P, Poole S, Bristow AF, Tilders F, Silverstein FS. Intracerebral NMDA injection stimulates production of interleukin-1 beta in perinatal rat brain. *J Neurochem* 1996; 67: 2215-8.
84. Lipton SA, Choi YB, Pan ZH, Lei SZ, Chen HS, Sucher NJ and et al. A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature* 1993; 364: 626–32.
85. Walsh JT, Montplaisir J. Familial glaucoma with sleep apnoea: a new syndrome? *Thorax* 1982; 37: 845-9.

86. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmology* 1994; 117: 603–24.
87. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, Somers VK. Impairment of endothelium dependent vasodilatation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102: 2607–2610.
88. Jennum P, Børgesen SE. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest* 1989; 95: 279–283.
89. Karakucuk S, Goktas S, Aksu M, Erdogan N, Demirci S, Oner A. et al. Ocular blood flow in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 129–134.
90. Erdem CZ, Altin R, Erdem LO, Kargi S, Kart L, Cinar F, Ayoglu F. Doppler measurements of blood flow velocities in extraocular orbital vessels in patient with obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Ultrasound* 2003; 31: 250–257.
91. Kergoat H, He´rard M, and Lemay M. RGC sensitivity to mild systemic hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 5423-27.
92. Sergi M, Salerno DE, Rizzi M, Blini M, Andreoli A, Messenio D, Pecis M, Bertoni G. Prevalence of normal tension glaucoma in obstructive sleep apnea syndrome patient. *J Glaucoma* 2007; 16: 42–46.
93. Marcus DM, Costarides AP, Gokhale P, Papastergiou G, Miller JJ, Johnson MH, Chaudhary BA. Sleep disorders: a risk factor for normal-tension glaucoma? *J Glaucoma* 2001; 10: 177-83.
94. Gönül Ş, Tıp I diabetes mellituslu olgularda retina sinir lifi tabakası kalınlığının optik koherens tomografi ile değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Konya S.Ü. Tıp Fakültesi, 2007
95. Kargi SH, Altin R, Koksall M, Kart L, Cinar F, Ugurbas SH and Ayoglu F. Retinal nerve fibre layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eye* 2005; 19: 575–579.
96. Geyer O, Cohen N, Segev E, Rath EZ, Melamud L, Peled R, Lavie P. The prevalence of glaucoma in patient with sleep apnea syndrome: Same in the general population. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 1093-6.

97. Girkin CA, McGwin G, McNeal SF, Owsley C. Is there an association between pre-existing sleep apnoea and the development of glaucoma? *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 679–681.
98. Kadyan A, Asghar J, Dowson L, Sandramouli S. Ocular findings in sleep apnoea patients using continuous positive airway pressure. *Eye* 2009; Aug [Epub ahead of print].
99. Pearson J. Glaucoma in patient sleep apnea. *Ophthalmology* 2000; 107: 816-817.
100. Roberts TV, Hodge C, Graham SL, Burlutsky G, Mitchell P. Prevalence of nocturnal oxygen desaturation and self-reported sleep-disordered breathing in glaucoma. *J Glaucoma* 2009; 18: 114-8.
101. Mojon DS, Hess WC, Goldblum D, Boehnke M, Koerner F, Mathis J, Primary open angle glaucoma associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmologica* 2000; 214: 114-118.
102. Mojon DS, Hess WC, Goldblum D, Boehnke M, Koerner F, Gugger M, Normal tension glaucoma associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmologica* 2002; 216: 180-1.
103. Bendel RE, Kaplan J, Heckman M, Fredrickson PA, Lin SC. Prevalence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnoea: A cross-sectional case-series *Eye* 2008; 22: 1105–1109.